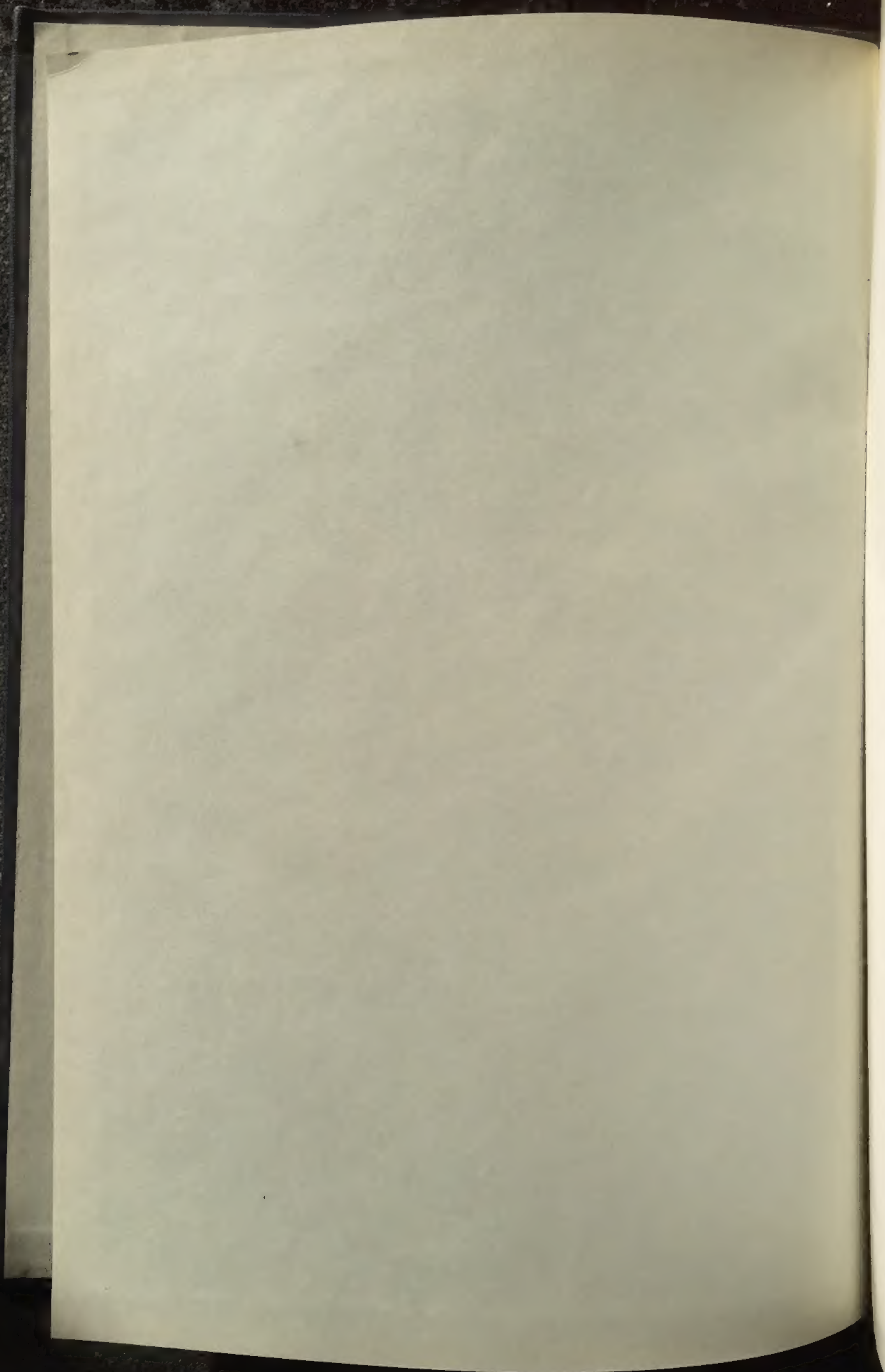


М. ЮЛЕС — И. ХОЛЛО

**ДИАГНОСТИКА
И
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ
НЕВРОЭНДОКРИННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ**



В. А. БУД
ДИАГНО
ДАТОМ
ОЧЕ
ПЕРИОД
ЗАДАЧ

М. ЮЛЕС — И. ХОЛЛО

ДИАГНОСТИКА
И
ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ
ОСНОВЫ
НЕВРОЭНДОКРИННЫХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

ПАТО

НЕ

ДИАГНОСТИКА И ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Проф. М. ЮЛЕС

доктор медицинских наук, директор
1-ой терапевтической клиники
Сегедского медицинского университета

и

д-р И. ХОЛЛО

главный врач 1-ой терапевтической клиники
Будапештского медицинского университета

139 РИСУНКОВ



AKADÉMIAI KIADÓ

ИЗДАТЕЛЬСТВО АКАДЕМИИ НАУК ВЕНГРИИ

БУДАПЕШТ 1967

Оригинальное название:

A NEUROENDOKRIN BETEGSÉGEK KÖRTANA
ÉS DIAGNOSZTIKÁJA

Akadémiai Kiadó, Budapest 1957

Научные редакторы

Г. ХЕТЕНЬИ

лауреат премии Кошута,
действительный член Академии наук Венгрии

П. ГЕМЁРИ

член-корреспондент Академии наук Венгрии

Перевод

д-ра Ш. ВИРАГ

Стереотипное издание

© Akadémiai Kiadó, Budapest 1967

СОДЕРЖАНИЕ

Введение	15
Основные источники	18

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ

Основные понятия, основные положения	23
Экскреция, секреция	23
Железы внешней и внутренней секреции. Цитогенные железы	25
Сочетание жизненных процессов	25
Вещества химической регуляции	27
Место эндокринной системы в организме	27
Эндокринная «иерархия»	29
Деятельность эндокринных желез и влияющие на нее факторы	33
Синдром «Seabright Bantam»	33
Судьба гормонов в организме	34
Два типа структуры неврогормональной системы	36
О невроэндокринных заболеваниях вообще	38
Этиология невроэндокринных заболеваний	40
Симптоматология невроэндокринных заболеваний	41
Стертые формы	42
Литература	45
Методы собирания данных	52
1. Анамнез	64
Литература	65
2. Исследование больного	66
Осмотр больного	67
Теоретические основы применения антропометрических методов исследования	67
в невроэндокринной диагностике	68
Типы конституции. Половые отличия	69
Средства и методы антропометрии	69
Некоторые важнейшие правила эндокринологической антропометрии.	69
Антропометрические размеры	72
Определение возраста по окостенению	72
Диагностическое значение расстройств окостенения в невроэндокрино-	73
логии	73

Диагностическое значение окостенения родничка	76
Порядок прорезывания зубов	76
Ожирение, исхудание	76
Невроэндокринные типы ожирения	78
Видимые изменения кожи	85
Поведение больного	89
Подробный осмотр отдельных частей тела больного	89
Осмотр головы	89
Осмотр шеи	93
Осмотр грудной клетки	94
Осмотр живота	95
Осмотр половых органов	95
Осмотр конечностей	96
Пальпация в невроэндокринной диагностике	98
Пальпация эндокринных желез	98
Значение перкуссии и аускультации в невроэндокринной диагностике	100
Литература	101
Значение измерения температуры в невроэндокринной диагностике	101
Литература	104
Роль рентгеновских лучей в невроэндокринной диагностике	104
Рентгенодиагностика турецкого седла	115
Рентгенодиагностика опухолей, расположенных внутри и в области турецкого седла	118
Изменения мягких тканей, вызванные патологическими эндокринными функциями, обнаруживаемые рентгенологически	123
Особые способы рентгенодиагностики невроэндокринных заболеваний	123
Литература	125
Значение электрокардиографии в невроэндокринной диагностике	126
Литература	134
Оценка лабораторных анализов в невроэндокринной диагностике	137
Оценка анализов химических исследований в невроэндокринной диагностике	139
а) Данные лабораторного исследования расстройств минерального обмена	139
б) Оценка данных лабораторного исследования расстройств углеводного обмена в невроэндокринной диагностике	149
Уровень сахара крови натощак	151
Высокий уровень сахара крови натощак	151
Низкий уровень сахара крови натощак	153
Кривые при нагрузке декстрозой	154
Различные типы сахарных кривых	158
Низкие сахарные кривые	169
Диагностическое значение содержания сахара в моче	170
Гликозурия при высоком уровне сахара крови	172
в) Оценка данных лабораторного исследования расстройств белкового обмена в невроэндокринной диагностике	174
Клиническое значение эндокринных изменений белкового обмена в свете лабораторных исследований крови	178
Значение азотосодержащих веществ мочи в невроэндокринной диагностике	179

г) Оценка данных лабораторного исследования обмена жиров и их диагностическое значение в невроэндокринологии	180
Диагностическое значение холестерина крови	183
Значение качественного и количественного определения гормонов в невроэндокринологии	185
Теоретические основы выявления гонадотропных-гонадальных гормонов и оценка результатов	188
Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)	189
Лютеинизирующий гормон (ЛГ)	192
Лютеотропный гормон, или пролактин (ЛТГ)	194
Значение стероидных гормонов гонад в невроэндокринной диагностике	195
Фолликулярный гормон	195
Содержание эстрогена в моче и крови в физиологических условиях	199
Гормон желтого тела	200
Содержание прогестерона (прегнандиола) в моче здоровых женщин	201
Гормоны яичка	202
Содержание гормонов яичка в моче здорового человека	203
Диагностическое значение лабораторных исследований гонадотропной-эстринной системы	203
Значение лабораторных исследований адrenокортикотропной-кортикоидной системы в невроэндокринной диагностике	207
Выявление АКТГ	209
Выявление кортикостероидов в крови и моче	210
Лабораторная диагностика расстройств мозгового слоя надпочечников	218
Лабораторная диагностика тиреотропной-тиреоглобулиновой системы	220
Лабораторное исследование соматотропного гормона	229
Исследование хроматофоротропного гормона	231
Лабораторное выявление гормонов задней доли гипофиза	232
Лабораторное исследование паратиреоидного гормона	233
Лабораторное изучение действия инсулина	235
Литература	236
Оценка данных морфологического (цитологического) исследования влагалища и выделений тела в невроэндокринной диагностике	252
Физиологические основы невроэндокринной регуляции кроветворения	252
Гематологические изменения при невроэндокринных расстройствах	256
Литература	258
Определение генетического пола	262
Исследование спермы и его значение	263
Исследование выделяемого мочеиспускательного канала	270
Исследование слизи цервикального канала	270
Исследования биопсией	270
Эндометриальная биопсия и ее оценка	270
Исследование яичка биопсией и оценка результатов	275
Диагностическое значение биопсии щитовидной железы	278
Литература	279
Значение исследования чувствительности в невроэндокринологии	283
Исследование психики и ментальных реакций больных	284
Значение данных исследований различных врачей-специалистов в невроэндокринной диагностике	287

Значение гинекологического консилиума	288
Значение неврологического консилиума	292
Офтальмологическое исследование	297
Хирургический консилиум в невроэндокринологии	299
Урологическое исследование	301
Стоматологическое исследование	301
Дерматологическое исследование	302
Оториноларингологическое исследование	303
Сотрудничество эндокринолога и педиатра	304
Литература	304

II. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Частная диагностика невроэндокринных заболеваний	309
Функция гипоталамуса	309
Функция гипофиза	314
Действие отдельных гормонов гипофиза	314
Влияние удаления гипофиза на организм	317
Некоторые новые способы воздействия на деятельность гипофиза	318
Этиология и патогенез заболеваний гипоталамуса	323
Диагностика гипоталамических расстройств теплового обмена	324
Диагностика несахарного диабета	324
Дифференциальная диагностика несахарного диабета	327
Адиפозогенитальная дистрофия	327
Дифференциальная диагностика адиפозогенитальной дистрофии	332
Синдром Лауренс—Мун—Барде—Бидля	333
Гипоталамическое преждевременное половое созревание	334
Дифференциальная диагностика преждевременного полового созревания	338
Патологическая сонливость как гипоталамический признак	340
Изменение психики как гипоталамический симптом	340
Гипоталамически-вегетативные эпилептические припадки	341
Гипоталамическое (церебральное) ожирение	341
Прогрессирующая липодистрофия	344
Adipositas dolorosa	345
Диагностика невроэндокринных ожирений	346
Некоторые заболевания гипоталамуса, относящиеся к области внутренних бо- лезней	347
Гипофизарные заболевания	347
А) Аденогипофизарные заболевания	348
I. Заболевания, сопровождаемые гипофункцией передней доли	348
1. Частичная гипофункция передней доли	348
Ранние формы заболеваний, сопровождаемые частичной гипофункцией передней доли	348
Гипогонадизм до полового созревания	348
Гипофизарный гипогонадизм до полового созревания у мальчиков	349
Дифференциальная диагностика гипогонадизма у мальчиков до поло- вого созревания	351
Гипопитуитарный гипогонадизм у девочек до полового созревания	354
Гипофизарный карликовый рост при маловыраженном торможении поло- вого развития	355

Поздние формы частичной гипofункции передней доли	356
Гипофизарный гипогонадизм у мужчин после полового созревания	356
Гипофизарный гипогонадизм у женщин после полового созревания	357
Неполные формы болезни Симмондса	357
2. Болезни, вызванные гипofункцией всей передней доли	357
Ранние формы	357
Гипофизарный карликовый рост	357
Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождаемых карликовым ростом	360
Различные формы карликового роста и их дифференциация	362
а) Здоровые карлики	362
б) Больные карлики	362
Поздние формы гипofункции всей передней доли	369
Болезнь Симмондса (гипофизарная кахексия)	369
Гипофизарная микседема	373
Гипофизарная гипадрения	374
Неполные (стертые) формы болезни Симмондса	375
Нервная анорексия	375
Дифференциальная диагностика болезни Симмондса	376
Болезнь Симмондса — нервная анорексия	377
Отличие болезни Симмондса от ее стертых форм	378
Различие между гипофизарной и тиреогенной микседемой	378
Различие между гипофизарной гипадренией и аддисоновой болезнью	379
Отличие болезни Симмондса от гипертиреоза	380
Отличие болезни Симмондса от заболеваний неэндокринной природы	380
Несколько слов о наиболее часто наблюдаемых диагностических ошибках в связи с болезнью Симмондса	381
II. Заболевания, сопровождаемые гиперфункцией передней доли	382
1. Частичная гиперфункция передней доли	382
Болезни, основанные на гиперфункции эозинофильных клеток	382
Гипофизарный гигантизм	382
Акромегалия	387
Дифференциальная диагностика акромегалии	400
Ранние формы заболеваний, сопровождаемых базофильной гиперфункцией	401
Базофилизм, наступающий в период полового созревания	401
Поздние формы базофильной гиперфункции	403
Болезнь Кушинга	403
Дифференциальная диагностика болезни Кушинга	411
Вторичная болезнь Кушинга	413
2. Гиперфункция всей передней доли	415
Синдром Морганьи—Морель—Стюарта	415
Б) Неврогипофизарные заболевания	421
Клиническая форма гиперфункции задней доли гипофиза	421
Олигурия, связанная с задней долей, — болезнь Пархона	421
Диагностика и дифференциальная диагностика опухолей, расположенных внутри и вне турецкого седла	422
Литература	427
Деятельность эпифиза	449
Литература	450

Болезни щитовидной железы	452
Нормальная функция щитовидной железы	452
Значение щитовидной железы в йодном обмене организма	457
Общая этиология и патогенез болезней щитовидной железы	464
Классификация болезней щитовидной железы	466
Обзор наиболее важных проб, применяемых в диагностике заболеваний щитовидной железы	466
Диагностика заболеваний щитовидной железы	470
Болезни с пониженной функцией щитовидной железы	470
Врожденная микседема	470
Микседема взрослых	472
Дифференциальная диагностика гипотиреоза	479
Различные формы эндемического зоба	480
Кретинизм	485
Заболевания воспалительного характера со сниженной функцией щитовидной железы	490
Зоб Риделя	490
Зоб Хашимото	491
Вторичный хронический тиреоидит	491
Болезни щитовидной железы, сопровождающиеся эвтиреозом	492
Зоб с нормальной функцией	492
Опухоли щитовидной железы без эндокринной функции	493
Классификация злокачественных опухолей щитовидной железы	495
Дифференциальная диагностика опухолей щитовидной железы	498
Острые воспалительные заболевания щитовидной железы	500
Хронические специфические заболевания щитовидной железы	501
Гипертиреозы	501
Базедова болезнь	502
Тиреотоксический кризис	514
Дифференциальная диагностика гипертиреозов	515
Различия внутри собственной гормональной системы	515
Отличие от других эндокринных заболеваний	516
Отличие от заболеваний неэндокринного характера	516
Прогрессирующий или злокачественный экзофтальм	517
Дифференциальная диагностика прогрессирующего экзофтальма	521
Литература	524
Заболевания околощитовидных желез	538
Нормальная функция околощитовидных желез	538
Общая этиология заболеваний околощитовидных желез	544
Классификация заболеваний околощитовидных желез	544
Гипопаратиреозы	544
Скрытая тетания	546
Выраженная тетания	548
Диагноз гипопаратиреозов	550
Гипопаратиреозы, основанные на отсутствии способности периферии к ответным реакциям	551
Псевдогипопаратиреоз	551
Дифференциальная диагностика гипопаратиреозов	552
Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождающихся тетанией	553
Гипокальцедемические тетании	553

Гипокальцемиические тетании с понижением уровня фосфора в плазме . . .	553
Тетании с нормальным уровнем кальция в плазме	555
Дифференцирование от заболеваний, не сопровождающихся тетанией	555
Гиперпаратиреозы	556
Первичные гиперпаратиреозы	556
Вторичные гиперпаратиреозы	562
Дифференциальная диагностика гиперпаратиреозов	575
Дифференциальная диагностика первичных и вторичных гиперпаратиреозов . . .	577
Дифференциальная диагностика вторичных гиперпаратиреозов	578
Дифференциальная диагностика гиперпаратиреозов от других заболеваний костей	579
Литература	583
<i>Заболевания вилочковой железы</i>	589
Нормальная функция вилочковой железы	590
Общая этиология и общий патогенез заболеваний вилочковой железы	592
Классификация заболеваний вилочковой железы	592
Myasthenia gravis	592
Status thymico-lymphaticus	593
Карциномы вилочковой железы, сопровождаемые синдромом Кушинга	594
Литература	594
<i>Заболевания островкового аппарата</i>	597
Функция островков	597
Инсулин	597
Глюкагон	603
Общая этиология и патогенез заболеваний островкового аппарата	605
Классификация заболеваний островкового аппарата	606
Сахарный диабет	606
Гормоны, антагонисты инсулина и сахарный диабет	610
Различные формы сахарного диабета	615
Клиника сахарного диабета	618
Дифференциальная диагностика сахарного диабета	624
Мелитурии, не являющиеся декстрозуриями	624
Нормогликемические глюкозурии	625
Почечная глюкозурия	625
Диагностика диабетической комы	626
Дифференциальная диагностика диабетической комы	629
Гиперинсулинизм	631
Гиперинсулинизм вследствие опухолей островкового аппарата	632
Дифференциальная диагностика гиперинсулинизма	633
Литература	634
<i>Заболевания надпочечников</i>	647
Физиология надпочечников	647
Физиология коры надпочечников	647
Факторы, регулирующие функцию коры надпочечников	657
Действие адреналэктомии	658
Действие передозировки (усиленной выработки) гормона коры надпочечников	659
Физиология мозгового слоя надпочечников	662
Действие удаления мозгового слоя	665
Общая этиология заболеваний надпочечников	665

Классификация заболеваний надпочечников	666
Заболевания, связанные с гипофункцией надпочечников	666
Аддисонова болезнь	666
Аддисоновый кризис	678
Неполные формы недостаточности коры надпочечников	680
Дифференциальная диагностика гипокортикализма	680
Дифференциальная диагностика внутри собственной гормональной системы	680
Дифференциальная диагностика от других эндокринных заболеваний	681
Дифференциальная диагностика от неэндокринных заболеваний	682
Расстройства пигментации	682
Дифференциальная диагностика от заболеваний, сопровождающихся астенией	683
Дифференциальная диагностика от заболеваний, приводящих к гипонатриемии	684
Острая недостаточность коры надпочечников. Синдром Уатерхауз—Фридерихсена	684
Заболевания, связанные с гиперфункцией коры надпочечников. Гиперкортикализм	686
Зародышевая форма гиперкортикализма. Pseudohermaphroditismus femininus seu masculinus	689
Преждевременное половое созревание, связанное с гиперкортикализмом	691
Адренокортикальное преждевременное половое созревание у девочек	691
Адренокортикальное преждевременное половое созревание у мальчиков	693
Гиперкортикализм взрослых	694
Женский кортикогенитальный синдром	694
Синдром Кушинга	698
Гиперкортикализм у взрослых мужчин	702
Первичный альдостеронизм (синдром Конна)	703
Дифференциальная диагностика кортикогенитального синдрома и синдрома Кушинга	704
Заболевания мозгового слоя надпочечников	705
Заболевания, связанные с гиперфункцией мозгового слоя надпочечников	705
Особая диагностика феохромоцитомы	708
Дифференциальная диагностика феохромоцитомы	711
Опухоли мозгового слоя надпочечников, не проявляющие эндокринной функции	712
Литература	713
 <i>Невроэндокринные заболевания женских половых желез</i>	 727
Нормальная функция яичника	727
«Собственные» гормоны яичника	731
Эстрогенные вещества яичника	731
Химические свойства эстрогенов	732
Происхождение и роль эстрогенов в организме	734
Действие эстрогенов на организм	734
А) Действие эстрогенов на половые органы и на половые признаки	735
Б) Действие эстрогенов на невроэндокринную систему	737
В) Действие эстрогенов на обмен веществ	740
Прогестерон	741
Химический состав прогестерона	742
Действие прогестерона на организм	743
А) Действие прогестерона на половые органы и на половые признаки	743
Б) Действие прогестерона на невроэндокринную систему	744
В) Действие прогестерона на обмен веществ	745

Действие удаления яичника	745
Действие передозировки эстрогенов на реагирующие органы	746
Действие передозировки эстрогенов на эндокринные железы	747
Действие передозировки эстрогенов на обмен веществ	748
Действие передозировки прогестерона	749
Физиология менструации	749
Менструальная кровь	752
Общая этиология и патогенез заболеваний яичника	753
Классификация заболеваний, связанных с расстройством женской половой функции	754
Группировка расстройств женской половой функции	756
I. Расстройства женской половой функции до полового созревания	759
А) Афункциональные или гипofункциональные заболевания	759
Гонадальный агенез	759
Евнухизм и евнухоидизм до полового созревания	762
Дифференциальная диагностика	764
Опухоли яичника, не проявляющие эндокринной функции	765
Б) Заболевания, связанные с гиперфункцией до полового созревания	765
Периферическое glandулярное преждевременное половое созревание с женскими признаками	766
Опухоль гранулезной клетки	766
Хорионэпителиома	768
Периферическое glandулярное преждевременное половое созревание с мужскими признаками	769
Арренобластома	769
Овомаскулинома	771
Лютеома	772
Дисгерминома	772
II. Расстройства женской половой функции после полового созревания	773
А) Расстройства менструации	773
а) Первичные аменореи	773
α) Гипofункциональные первичные аменореи	774
β) Гиперфункциональные первичные аменореи	775
γ) Постовариальные первичные аменореи	775
δ) Вторичные аменореи	776
α) Афункциональные вторичные аменореи	776
β) Вторичные аменореи с гипofункцией	776
γ) Вторичные аменореи с гиперфункцией	779
1. Формы вторичной аменореи, связанные с гиперфункцией яичника	779
2. Церебропитuitарные вторичные аменореи с гиперфункцией	782
3. Вторичные аменореи, связанные с экстраовариальными эндокринными заболеваниями яичника, с гиперфункцией	783
4. Вторичные аменореи, связанные с недостаточным расщеплением эстрина	783
δ) Вторичные аменореи постовариальной причины	783
ε) Физиологические, преходящие аменореи	783
б) Нерегулярные и неравномерные менструации	784
а) Неправильные менструации, связанные с органическими причинами	784
б) Неправильные менструации, связанные с функциональными причинами. Дисфункциональная менструация	784

Диагностика дисфункциональных менструаций	785
Болезненная менструация	786
Б) Расстройства, связанные с овуляцией	787
а) Болезненная овуляция	787
б) Разрыв геморрагического тела	788
в) Разрыв кисты желтого тела	788
г) Стерильность из-за ановуляторного цикла	788
В) Предменструальное напряжение	790
III. Расстройства женской половой функции после менопаузы	792
Синдром климактерического расстройства равновесия	792
IV. Эндометриозы	796
Литература	797
<i>Патология плаценты и диагностика заболеваний плаценты</i>	808
Гормоновыделительная функция плаценты	808
Заболевания плаценты	810
Гормональные отношения аборта	811
Токсикозы беременности	811
Пузырный занос	812
Хорионэпителиома матки	812
Литература	813
<i>Заболевания, связанные с расстройством функции яичка</i>	815
Нормальная функция яичка	815
Гормоны яичка	816
Химическая структура мужских половых гормонов	818
Действие андрогенов на организм	820
Действие тестостерона на придаточные, на внешние половые органы и вторичные половые признаки	820
Действие тестостерона на невроэндокринную систему. Действие на центральную нервную систему	822
Действие на эндокринную систему	823
Действие тестостерона на другие органы	825
Действие андрогенов на обмен веществ	825
Второй гормон яичка	827
Действие кастрации на организм	827
Действие передозировки тестостерона на животных и на людей различного возраста	828
Этиология и патогенез заболеваний яичка	829
Классификация заболеваний, связанных с расстройством функции яичка	830
Заболевания до половой зрелости	833
Евнухизм	833
Частичные расстройства функции семенных канальцев	837
Климакс у мужчин	839
Дифференциальная диагностика заболеваний яичка, сопровождающихся гипофункцией	840
Опухоли яичка	841
Гинекомастия	846
Литература	847
Список иностранных имен	855
Предметный указатель	871

ВВЕДЕНИЕ

Диагностика, наука о распознавании заболеваний, включает в себя столько частей, на сколько групп нами делятся заболевания.

Каждая отрасль клинической медицины стремится к наилучшему распознаванию заболеваний, относящихся к ней, поэтому каждая из них выработала свою особую диагностику. Имеются терапевтическая, хирургическая, гинекологическая, неврологическая и прочие диагностики.

Вопрос состоит в том, правильную ли цель поставили мы себе, взявшись написать новый вид диагностики, т. е. диагностику невроэндокринных заболеваний, в добавление ко многим уже существующим диагностикам. Возможно, что нет надобности в отдельной диагностике заболеваний желез внутренней секреции, т. к. она входит в терапевтические, хирургические и гинекологические разделы, претендующие на специальные отделы эндокринологии.

Надобности в отдельной диагностике эндокринных заболеваний не было до тех пор, пока клиницисты обращали внимание лишь на симптомы, а т. к. проявление симптома связано с каким-либо органом, то и на органы.

Сохранение и дальнейшее развитие жизни, однако, зависит не от работы отдельных органов, а от гармонии отдельных функций всего организма. Координация осуществляется центральной нервной системой под управлением коры головного мозга. Эндокринная система является частью центральной нервной системы, которая без корковой регуляции неспособна выполнять нормальной функции ни в количественном, ни в качественном отношении. Современный клиницист оперирует не органами, а жизненными функциями. Значит, современный эндокринолог занимается не столько заболеваниями желез внутренней секреции, сколько расстройствами функции невроэндокринной системы, регулирующей жизненные процессы, процессы обмена веществ и размножения. Распознавание этих расстройств представляет собой особую диагностическую задачу, для разрешения которой необходимо добыть нужные сведения и воспользоваться помощью различных диагностик.

Обобщение различных разделов эндокринологии с точки зрения диагностики крайне желательно.

Дальнейшие причины вытекают из особенностей невроэндокринной диагностики.

Диагностическую работу невроэндокринолога затрудняет и то, что заболевания различных эндокринных желез и центральной нервной системы могут давать похожие или даже идентичные клинические картины. Поэтому

выяснение исходной точки имеет здесь не теоретическое, а практическое значение, ибо от этого зависит метод лечения. В случае аденомы коры надпочечников выздоровление достигается удалением опухоли, если же заболевание вызвано базофильной аденомой передней доли гипофиза, то терапевтические мероприятия должны быть направлены в первую очередь на гипофиз.

При решении специальных диагностических проблем эндокринолог нуждается в невроэндокринной диагностике. То обстоятельство, что большинство эндокринных заболеваний проявляются не в полной, развитой классической форме, а в виде стертых форм, ставит эндокринолога перед особыми диагностическими задачами.

Эндокринология, как отрасль внутренних болезней, является прикладной патофизиологией, значит она больше, чем патофизиология. Описание заболеваний, диагностика и лечение представляют существенные составные части эндокринологии. Не клиницисты, занимающиеся эндокринологией, могут написать отличную эндокринологическую патофизиологию, но их труд оставляет эндокринолога без помощи именно тогда, когда он больше всего нуждается в ней: при необходимости лечить больного человека. Имеются группы эндокринологических симптомов, которые невозможно репродуцировать на животных. Распознавание их обычными экспериментальными патофизиологическими методами не удастся, что, однако, не дает права клиницисту не искать новых путей, ведущих к глубокому познанию заболеваний.

Эндокринология должна освободиться от влияния экспериментов Бертольда и отречься от ошибочного взгляда о полной самостоятельности эндокринных желез. Эндокринные корреляции зависят не только и не главным образом от гормонального синергизма и антагонизма. Интегрирующая роль нервной системы является решающей во всех жизненных процессах и руководит не только работой желез внутренней секреции, но и ответной реакцией периферии на гормональные воздействия.

Эти соображения привели нас к мысли написать невроэндокринную диагностику. Материал нашей книги делится на общую и специальную часть. В общей части мы излагаем основные понятия, затем рассматриваем методы собирания данных, причем всегда ставим на первый план особенности невроэндокринной диагностики и ее специальные проблемы. Анамнез, физикальное обследование больного, измерение температуры тела, рентгеновское исследование, данные электрокардиографии, исследование влаг и выделяемых больного, изучение его тканей, данные обследования основного обмена, специальные реакции на чувствительность и обследования различных врачей-специалистов представляют собой те мозаичные камни, из которых путем надлежащей оценки, нужной группировки, т. е. методом синтеза полученных данных мы составляем характерные для отдельных невроэндокринных заболеваний группы симптомов.

Специальная часть занимается диагностикой и дифференциальной диагностикой невроэндокринных заболеваний. Подразделяя специальную часть, при построении отдельных глав применительно к отдельным эндокринным органам мы в общем и целом руководствовались дидактическими соображениями, но постоянно обращали должное внимание на анатомическое и функциональное единство отдельных гормональных систем, ставя особое ударение на те диагностические признаки, с помощью которых можно дифференцировать сходные формы заболеваний, которые происходят из различных точек одной и той же неврогормональной системы.

Построение глав на основе описания отдельных желез внутренней секреции производилось с единой точки зрения. Каждая глава начинается кратким введением из области нормальной физиологии. После этого следует этиология и патогенез заболеваний соответствующей неврогормональной системы. Затем следует диагностическая часть, построенная на основании данных анамнеза, жалоб, физикального обследования, рентгенологического обследования, электрокардиографии и данных обследования врачей-специалистов. Каждая глава дополняется дифференциальной диагностикой.

Наша книга является результатом многолетних экспериментов и тщательного собирания материала. В исследовательской работе нам всегда оказывала существенную помощь Академия наук Венгрии, за что мы очень благодарны ей.

Без помощи наших сотрудников нам не удалось бы написать книгу в такой короткий срок; выражаем благодарность главному врачу *д-ру Эржебет Юлес-Винклер* за дружескую помощь, неустанное и бескорыстное участие в экспериментальных работах, в собирании и группировке литературных данных и за просмотр рукописей, а также *д-ру Эве Сатмари* за участие в экспериментах и за помощь в собирании литературных данных. Благодарим секретаря *Ольгу Кукич* за техническую помощь и секретаря *Эву Мохай* за участие в группировке литературы. Выражаем благодарность доценту *Йожефу Эрдеи* за то, что он предоставил нам возможность воспользоваться ценным рентгенологическим материалом. Фотоснимки сделаны *Ференцем Кукучка*, механиком кафедры; цветные снимки — ассистентом *д-ром Дежё Сабо*.

Мы также считаем своим долгом выразить благодарность *д-ру Беле Палаткаш*, директору библиотеки медицинского университета, за помощь в составлении библиографии.

Выражаем благодарность доценту *д-ру Миклошу Чиллаг* за ценную помощь и за просмотр гинекологических разделов.

Искренне благодарим художницу *Каталин Бенедек* за рисунки.

Особо нам хочется поблагодарить сотрудников Издательства Академии наук за тщательную подготовку издания нашей книги, а равно и Типографию Академии наук за отличную работу.

Авторы

ОСНОВНЫЕ ИСТОЧНИКИ

- Arvay S.*, A nő endokrinológiája (Эндокринология женщины). Debreceni Tudományegyetemi Nyomda, 1948.
- Bergmann, W.*, Das Zwischenhirn-Hypophysensystem. Julius Springer, Berlin 1954.
- Bauer, J.*, Innere Sekretion. Ihre Physiologie, Pathologie und Klinik. Julius Springer, Berlin 1927.
- Béclère, C.*, Diagnostic hormonal et traitements hormonaux en gynécologie. Masson et Cie., Paris 1949.
- Bergmann, G.* — *Staehelin, R.*, Handbuch der inneren Medizin. Bd. 7. I. Teil. Innersekretorische Krankheiten. Fettsucht. Magersucht. Bearbeitet von: *Bahner, F.* — *Bansi, H. W.* — *Fanconi, G.* — *Jores, A.* — *Zimmermann, W.* 4. Aufl. Julius Springer, Berlin 1955.
- Boller, R.*, Diabetes Mellitus. Urban und Schwarzenberg, Wien 1950.
- Bomskow, Ch.*, Methodik der Hormonforschung. Bd. I. u. II. Georg Thieme, Leipzig 1937.
- Borchardt, L.*, Klinische Konstitutionslehre. 2. Aufl. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1930.
- Brandt, W.*, Grundzüge einer Konstitutionsanatomie. Julius Springer, Berlin 1931.
- Брейтман, М. Я.*, Клиническая семиотика и дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. Медгиз, Ленинград 1949.
- Buday L.*, Orvosi alkattan (Медицинское учение о конституции). Magy. Orvosi Könyvkiadó Társulat, 1943.
- Buddenbrock, W.*, Vergleichende Physiologie. Bd. IV. Hormone. Birkhäuser, Basel 1950.
- Cantarow, A.* — *Trumper, M.*, Clinical Biochemistry. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London 1949.
- Cawadias, A. P.*, Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine. Frederick Mulle Ltd., London 1949.
- Ciba Foundation*, Colloquia on Endocrinology. Vol. II. Steroid Metabolism and Estimation. J. and A. Churchill Ltd., London 1952.
- Vol. IV.* Anterior Pituitary Secretion and Hormonal Influences in Water Metabolism. The Blakiston Comp., New York 1952.
- Vol. V.* Bioassay of Anterior Pituitary and Adrenocortical Hormones. J. and A. Churchill Ltd., London 1953.
- Vol. VIII.* The Human Adrenal Cortex. J. and A. Churchill Ltd., London 1955.
- Vol. X.* Regulation and Mode of Action of Thyroid Hormones. J. and A. Churchill Ltd., London 1957.
- Cushing, H.*, Papers Relating to the Pituitary Body Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1932.
- Cyon, E.*, Die Gefäßdrüsen als regulatorische Schutzorgane des Zentralnervensystems. Julius Springer, Berlin 1910.
- Costa, da, A. C.*, Éléments d'embryologie. Masson et Cie., Paris 1948.
- Daniélopou, D.*, Le système nerveux de la vie végétative. Masson et Cie., Paris 1944.
- Escamilla, R. F.*, Laboratory Aids in Endocrine Diagnosis. Charles Thomas, Springfield, Illinois 1954.
- Falta, W.* — *Högler, E.*, Die Zuckerkrankheit. 4. Auflage. VEB Carl Marhold, Halle (Saale) 1953.
- Fekete S.* — *Farkas K.*, A havi vérzés elmélete és klinikuma (Теория и клиника менструации). Akadémiai Kiadó, Budapest 1953.
- Gladstone, R. J.* — *Wakeley, C. P. G.*, The Pineal Organ. Baillière, Tindall and Cox., London 1940.
- Goldzieher, M. A.*, The Adrenals. Their Physiology, Pathology and Diseases. The Macmillan Comp., 1929.

- Greene, R., The Practice of Endocrinology. Eyre and Spottiswoode Ltd., London 1948.
- Guillaume, A. C., L'endocrinologie et les états endocrino-sympathiques. Tome I, II, III. Gaston Doin et Cie., Paris 1929.
- Hajós K., A belsősecretiós betegségek (Заболевания внутрисекреторных желез.) Orvosi Könyvkiadó Társulat, 1935.
- Hamblen, E. C., Endocrinology of Woman. Charles C. Thomas, Springfield 1945.
- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., Clinical Endocrinology. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1953.
- Jores, A., Klinische Endokrinologie. Julius Springer, Berlin 1939.
- Joslin, E. P.—Root, H. F.—White, P.—Marble, A., The Treatment of Diabetes Mellitus. Lea & Febiger, Philadelphia 1952.
- Комиссаренко, В. П. Введение в клинику заболеваний желез внутренней секреции. Госмедиздат УССР, Киев 1950.
- Корхов, В. И. Хирургическая клиника гиперпаратиреозов. Медгиз, Москва 1947.
- Lange, M., Erbologie der angeborenen Körperfehler. Ferdinand Enke, Stuttgart 1935.
- Laqueur, F., Hormone und Innere Sekretion. Theodor Steinkopff, Dresden 1934.
- Lichwitz, L., Pathologie der Funktionen und Regulationen. A. W. Sijthoff's Uitgeversmaatschappij N. V., Leiden 1936.
- Lipschutz, A., Steroid Hormones and Tumors. Tumorigenic and Antitumorigenic Actions of Steroid Hormones and the Steroid Homeostasis. Experimental Aspects. The Williams and Wilkins Comp., Baltimore 1950.
- Major, R. H., Classic Descriptions of Diseases. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1955.
- Mansfeld, G., Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. Benno Schwabe u. Co., Basel; Danubia, Budapest 1943.
- Mason, A. S., Introduction to Clinical Endocrinology. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1957.
- Moore, S., Hyperostosis cranii. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1955.
- Morin, G., Physiologie du système nerveux central. Masson et Cie., Paris 1948.
- Oswald, A., Die Erkrankungen der endokrinen Drüsen. Med. Verl. Hans Huber, Bern 1949.
- Paschkis, K. E.—Rakoff, E. E.—Cantarow, A., Clinical Endocrinology. Cassel and Company Ltd., Toronto 1954.
- Павлов, И. П. Válogatott művei (Избранные произведения). Akadémiai Kiadó, Budapest 1951.
- Пузик, В. И. Возрастная морфология желез внутренней секреции у человека. Изд. АМН РСФСР, Москва 1951.
- Ralli, E. P., Adrenal Cortex. Transactions of the Fourth Conference November 12—13 and 14, 1952. The Josiah Macy Jr. Foundation, New York 1953.
- Reiss, M., Die Hormonforschung und ihre Methoden. Urban und Schwarzenberg, Berlin 1934.
- Roger, G. H.—Binet, L., Traité de physiologie normale et pathologique. Tome V. Les sécrétions internes. Masson et Cie., Paris 1939.
- Roussy G.—Mosinger, M., Traité de Neuro-Endocrinologie. Masson et Cie., Paris 1946.
- Русняк, И.—Фёльди, М.—Сабо, Д., Физиология и патология лимфообращения. Изд. АН Венгрии, Будапешт 1957.
- Schultz, F. H.—Knobloch, H., Menstruation und innere Medizin. Georg Thieme, Leipzig 1954.
- Selye, H., Textbook of Endocrinology. Acta Endocrinologica. Montreal, Canada 1947.
- Selye, H., Stress. Acta Publ. Inc. Montreal, Canada 1950.
- Sézary, A.—Lenègre, J., Précis de pathologie médicale. Tome VIII. Maladies endocriniennes. Deuxième édition. Masson et Cie., Paris 1948.
- Soffer, L. J., Diseases of the Adrenals. Henry Kimpton, London 1946.
- Speransky, A. D., Grundlagen der Theorie der Medizin. Dr. Werner Saenger, Berlin 1950.
- Symposium, Glandular Physiology and Therapy. Amer. Med. Ass., Chicago 1935.
- Talbot, N.—Sobel, E. H.—Mc Arthur, J. W.—Crawford, I. D., Functional Endocrinology. From Birth through Adolescence. Harvard University Press, 1952.
- Tanner, J. M., Growth at Adolescence. Blackwell Scientific Publications, Oxford 1955.
- Tesseraux, H., Physiologie und Pathologie des Thymus unter besonderer Berücksichtigung der pathologischen Morphologie. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1953.
- Thaddea, S., Die Nebennierenrinde. Georg Thieme, Leipzig 1936.
- Törő J., Az ember fejlődése (Развитие человека). Debreceni Tud. Egyet. Nyomda, 1942.
- Trendelenburg, P., Die Hormone. Ihre Physiologie und Pharmakologie. Julius Springer, Berlin 1934.
- Turner, D., General Endocrinology. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1948.
- Ucko, H., Endocrine Diagnosis. Staples Press Ltd., London 1951.

- Van Dyke, H. B.*, The Physiology and Pharmacology of the Pituitary Body. Vol. II. The University of Chicago Press, Chicago, Illinois 1939.
- Verzár, F.*, Die Funktion der Nebennierenrinde. Benno Schwabe und Co., Basel 1939.
- Verzár, F.*, Lehrbuch der Inneren Sekretion. Ars Medici Lüden A. G., Liestal 1948.
- Weil, W. H.*—*Strum, A.*, Die Pathologie des Stammhirns. Gustav Fischer, Jena 1942.
- Wilkins, L.*, The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1953.
- Williams, R. H.*, Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1936.
- Wolf, W.*, Endocrinology in Modern Practice. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1936.
- Wolstenholme, E. E. W.*, Colloquia on Endocrinology. Vol. V. Bioassay of Anterior Pituitary and Adrenocortical Hormones. Ciba Foundation J. and A. Churchill Ltd., London 1953.

I. ОБЩАЯ ЧАСТЬ



ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ, ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

ЭКСКРЕЦИЯ, СЕКРЕЦИЯ

Каждая клетка обладает способностью выделять продукты обмена веществ в течение всей своей жизненной деятельности. Значит, *выделение* относится к основным функциям живой клетки. Это распространяется как на единичные клетки, так и на клеточные системы, когда клетки организуются в более высокие формы, в органы.

Уже при изучении веществ, выделенных одноклеточными организмами, видно, что химический состав веществ, находящихся близ клеток, очень часто отличается от химического состава собственного вещества клетки. Попавшее в клетку вещество не только не проходит через нее в неизменной форме, но примитивный пищеварительный тракт клетки расщепляет, превращает его. Путем такого химического обмена — *обмена веществ* — образуются и такие вещества, которые, попадая в окружающую среду клетки, воздействуют, с одной стороны, на деятельность самой клетки, с другой — на деятельность других клеток.

Следовательно, уже в жизни одноклеточных организмов мы встречаемся с понятием *экскреции* (выделения) и *секреции* (отделения). Резкое разграничение этих двух понятий не обосновано и последовательно не осуществимо. Под *экскретом* мы понимаем такое выделенное вещество, которое с точки зрения выделяющей его клетки или всего организма является ненужным или вредным. В противоположность этому, под понятием *секрета* мы подразумеваем какое-либо полезное для клетки или организма вещество. *Экскрет* является *продуктом распада* — окисления или восстановления — причем из исходной, большей по своему размеру молекулы образуется меньшая молекула. *Секрет* сложнее, чем *экскрет*. Это — органическое соединение, которое является *результатом* не распада, а *синтеза*.

ЖЕЛЕЗЫ ВНЕШНЕЙ И ВНУТРЕННЕЙ СЕКРЕЦИИ ЦИТОГЕННЫЕ ЖЕЛЕЗЫ

У многоклеточных организмов в процессе филогенеза образуются отдельные органы, *железы*, особой задачей которых является секреция.

Одна группа желез, стоящих на службе выделения, была рано распознана анатомами благодаря большим размерам этих желез. Когда установили, что эти железы через выводной проток отдают свое выделяемое на внешнюю или внутреннюю поверхность тела и во внутренние половые органы, вскоре

стала понятна и сущность их работы. Это — так называемые *внешнесекреторные* или *экзокринные железы* ($\epsilon\chi\omega$ = снаружи, $\kappa\rho\acute{\iota}\nu\epsilon\iota\nu$ = выделять).

Отчасти из-за небольших размеров, отчасти из-за скрытого расположения гораздо позднее были открыты те органы железистой структуры, которые

— по крайней мере в законченной форме — не обладают выводными протоками. Только позже начали предполагать, а еще позднее познавать их деятельность.

Эти органы, *внутрисекреторные* или *эндокринные железы* ($\epsilon\nu\delta\omega\nu$ = внутрь, $\kappa\rho\acute{\iota}\nu\epsilon\iota\nu$ = выделять), выделяют свой секрет без выводного протока непосредственно в межклеточные щели, оттуда — большей частью непосредственно в кровь (гемокриния). Мало изученной областью эндокринологии является транспорт через лимфатические пути, хотя первый путь попавших в межклеточные щели отделяемых ведет в ткани. Весьма вероятно, что отсюда, особенно часть высокомолекулярных соединений, идет дальше через лимфатические пути.

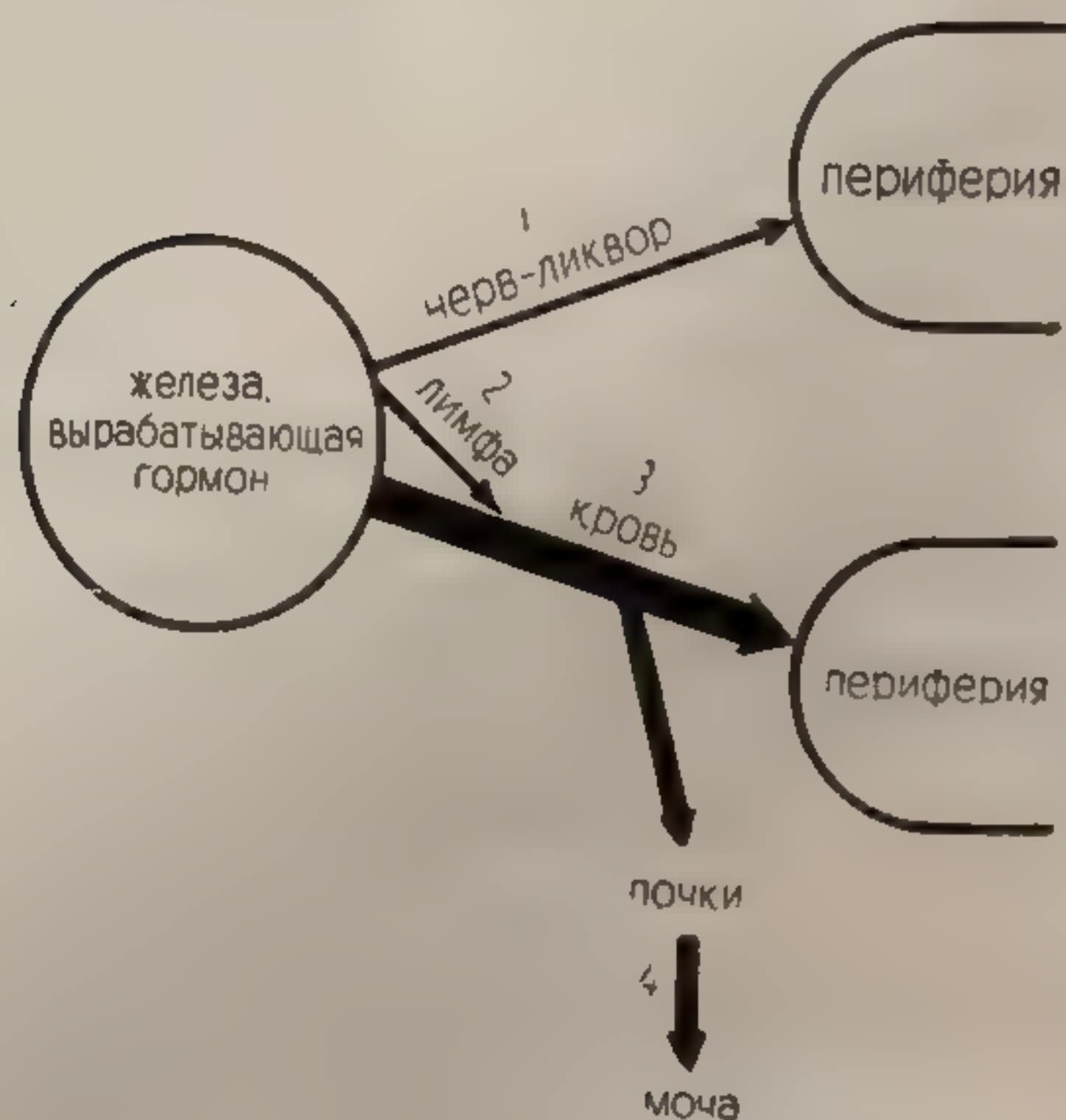
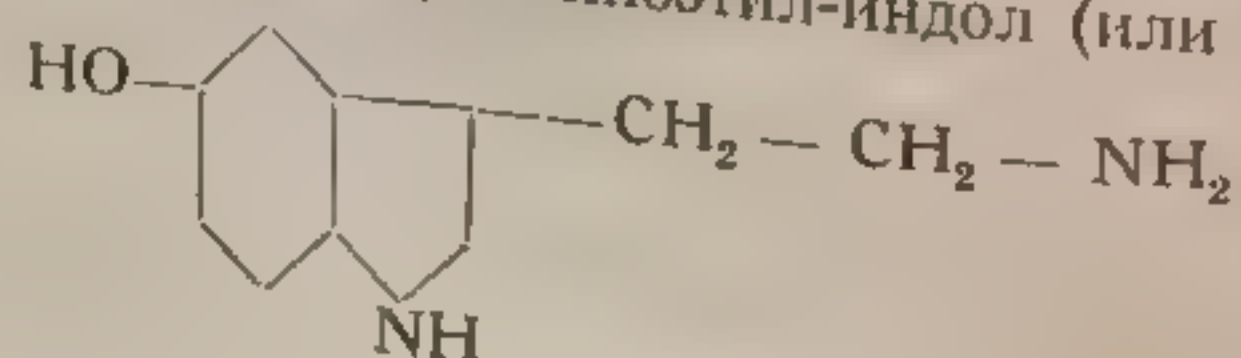


Рис. 1. Схема путей транспорта гормонов

Как оказалось, на основании новейших исследований школы Русняка (Фёльди и сотр., 1955; Фёльди и Калле Эккехард, 1957) и работ Рейера (1956), вопрос о «лимфокринии» является еще далеко не исследованной областью эндокринологии и, по нашему убеждению, может привести ко многим новым определениям.

Часть отделяемых гипофиза попадает через ножку гипофиза в третий мозговой желудочек, вернее, в спинномозговую жидкость, другая же часть по нервным путям доходит непосредственно до гипоталамических центров. Такой путь передвижения отделяемого называется *неврокринией*. Схему путей транспорта гормонов изображает рисунок 1. Руси и Мозингер (1946) создали понятие *неврокринии*, под которой они понимают секреторную деятельность нервных элементов. Некоторые нервные клетки гипоталамуса сохранили свою выделительную способность.

Кроме клеточных групп, расположенных в эндокринных железах, нам известны клетки, расположенные разбросанно в слизистой оболочке пищеварительного тракта, хорошо окрашивающиеся серебром и солями хрома. Эти аргентафинные или «энтерохромафинные» клетки, по нашему нынешнему представлению, проявляют эндокринную деятельность. На их эндокринный характер указывает возможность получения их действующего начала в кристаллическом виде и удачное синтезирование их. Этот гормон — энтерамин (Эрспамер, 1953; Эрспамер и сотр., 1953) — является производным индола. Химическая структура: 5-гидрокси- β -аминоэтил-индол (или 5-гидрокситриптамин):



Это соединение тождественно сосудосуживающим веществам, полученным из крови, серотонину (Раппорт и сотр., 1948; Рейд и сотр., 1951; Пейдж, 1952; Пейдж и сотр., 1955).

Аргентафинные клетки родственны эндокринным железам и в образовании опухолей. Возможно, что злокачественные желтые опухоли кишки, карциноиды, состоят из аргентафинных клеток. Эти опухоли содержат в себе большое количество энтераминна (Лембек, 1953) и вызывают характерную группу симптомов. Для данного синдрома характерны красновато-фиолетовая окраска кожи, тахикардия, кишечные звуки, понос и астма. У части больных развивается стеноз легких. Больные с множественными метастазами живут годами и только в более поздних стадиях становятся кахектичными (Ислер и сотр., 1953; Вальденштрём и сотр., 1955; Сьёрдсма и сотр., 1957).

Кроме желез внешней и внутренней секреции, вырабатывающих химические вещества, нам известны железы, вернее железоподобные органы, вырабатывающие живые клетки, чтобы доставить их, с одной стороны, как важные для организма элементы в кровь, вернее, в лимфу, с другой стороны, чтобы вывести их, как клетки, стоящие на службе продолжения рода, в окружающий мир или довести их до половых органов индивидуума противоположного пола (*цитогенные железы*). Сюда относится яичко, которое, наподобие желез внешней секреции, через выводной проток доставляет свое выделяемое (содержащее живые клетки) во внешний мир. Эта железа содержит в себе такие группы клеток, которые проявляют эндокринную деятельность.

СОЧЕТАНИЕ ЖИЗНЕННЫХ ПРОЦЕССОВ

Сочетание жизненных процессов высокоорганизованных животных организмов осуществляется двумя системами: нервной и химико-организаторской. Однако, по нынешнему нашему представлению, резкое разграничение нервной и гуморальной регуляции не имеет основания, т. к. они образуют единую систему, *систему невроэндокринной регуляции*, в которой индуцирующей, направляющей является нервная система, а медиатором, посредником служит эндокринная система.

ВЕЩЕСТВА ХИМИЧЕСКОЙ РЕГУЛЯЦИИ

Гормоны

С целью обозначения веществ одной группы химической регуляции Харди создал термин «гормон», который позже, в 1905 году, был применен Старлингом для обозначения секрета, выделенного слизистой оболочкой двенадцатиперстной кишки (*δρμάω* = стимулировать). С тех пор понятие, связанное со словом «гормон», несколько раз изменялось. Некоторые авторы предложили другие термины. Однако слово «гормон» осталось в эндокринологии. Но дискуссии, связанные с ним, привели к тому результату, что само понятие слова «гормон» стало ясным и большинство авторов отвергло распространение слова на широкий круг химических веществ. Мы придерживаемся определения, данного Селье (1947), но в некотором отношении ограничиваем его; *под гормонами мы понимаем те физиологические, органические соединения, которые вырабатываются определенными клеточными группами организма и деятельность которых заключается исключительно в регуляции работы отдаленных частей того же организма.*

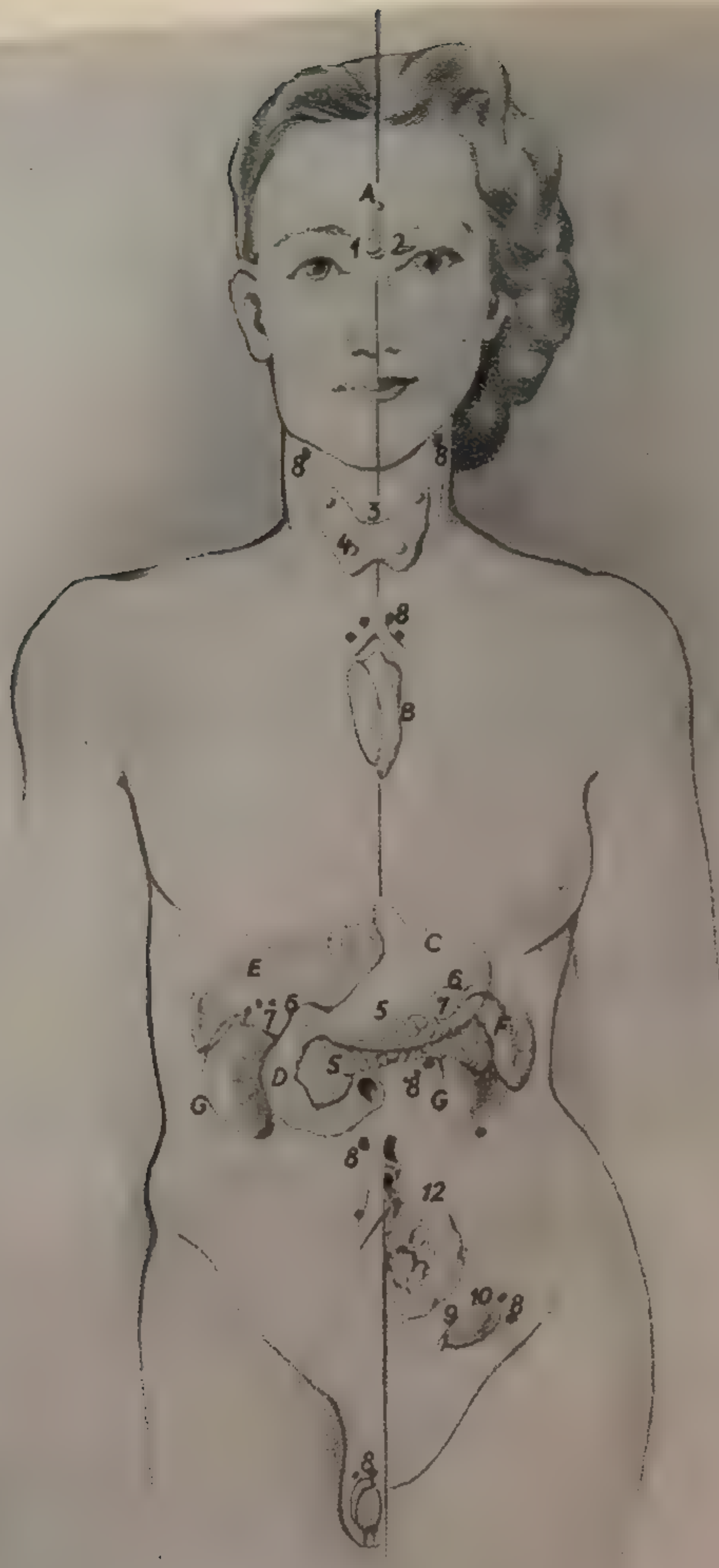


Рис. 2. Расположение эндокринных желез, а также желез или клеточных групп с вероятной эндокринной функцией в организме человека

Эндокринные железы: 1. передняя доля гипофиза; — 2. задняя доля гипофиза; — 3. щитовидная железа; — 4. околощитовидные железы; — 5. островки поджелудочной железы; — 6. кора надпочечников; — 7. мозговой слой надпочечников; — 8. хромафинные тельца; — 9. фолликулы яичника; — 10. желтое тело; — 11. яичко; — 12. плацента

Железы, клеточные группы с вероятной эндокринной функцией: А) шишковидная железа; — В) вилочковая железа; — С) железы основания желудка; — D) слизистая оболочка двенадцатиперстной кишки; — E) печень; — F) селезенка; — G) кора почек

МЕСТО ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ В ОРГАНИЗМЕ

Эндокринные железы уже по мере их образования застают нервную систему в готовом виде. Начиная с этого момента они неразрывно связаны, и деятельность их вне зависимости от нервной системы становится непонятной. Система химической регуляции, создающая и сохраняющая нормальное направление жизненных процессов высокоорганизованных животных организмов, таким образом, с самого начала является не гормональной, а *неврогормональной*.

Нервная система обладает афферентной частью, через которую в организм поступают внешние раздражения. Речь идет в основном о сенсорных импульсах, достигающих различных центров и — через таламус — различных мест коры. В одном из этих центров афферентные раздражения превращаются в моторные импульсы, которые и управляют движением тела с помощью *невромускулярной части эфферентной нервной системы*. В других центрах афферентные импульсы превращаются в импульсы, управляющие работой висцеральных органов, и эта *невровисцеральная нервная система* составляет значительную часть вегетативной нервной системы. Наконец, часть афферентных импульсов в центрах превращается в такие эфферентные импульсы, которые регулируют химические процессы, обмен веществ организма. *Кавадиас (1947)* называет эту часть нервной системы *неврометаболической системой*.

Все эти импульсы, переданные нервными путями, изменяют работу исполнительных органов путем освобождения определенного химического вещества нервных окончаний. Соответствующая часть нервной системы для управления мышечными движениями требует только одного вещества — ацетилхолина и для управления работой висцеральных органов — два химических вещества: одно адренергическое, а другое холинергическое, в то же время для достижения изменений в обмене веществ требуется механизм более обширный, чем тот узкий, ограниченный, имеющий в своем распоряжении одно или два вещества. В рамках этой функции химический элемент получил большое развитие с образованием эндокринных желез, которые, большей частью под влиянием нервных импульсов, вырабатывают очень многие гормоны. Большое число химических, т. е. гормональных элементов и сложная взаимосвязь между ними делает невроэндокринную систему независимой, правильнее сказать, создает впечатление кажущейся независимости от нервных импульсов.

Невроэндокринология занимается *неврометаболической* или *неврогормональной частью нервной системы*. Поэтому невроэндокринология не есть учение о гормонах. Гормонология является лишь частью невроэндокринологии, которую нельзя понимать вне связи с нервной системой. Эту связь пытается изобразить рис. 3.

ЭНДОКРИННАЯ «ИЕРАРХИЯ»

Познание эндокринной «иерархии» является заслугой *Цондека*. Передняя доля гипофиза — отчасти под влиянием нервных, отчасти под влиянием гуморальных импульсов — вырабатывает высокомолекулярные, т. н. троп-гормоны белковой природы, под влиянием которых периферические эндокринные железы вырабатывают гормоны с меньшей величиной молекулы, известного состава, которые могут быть даже синтезированы. Они оказывают влияние на различные реагирующие органы. Сумма реагирующих органов называется *периферией*. Значит, невроэндокринные процессы обра-

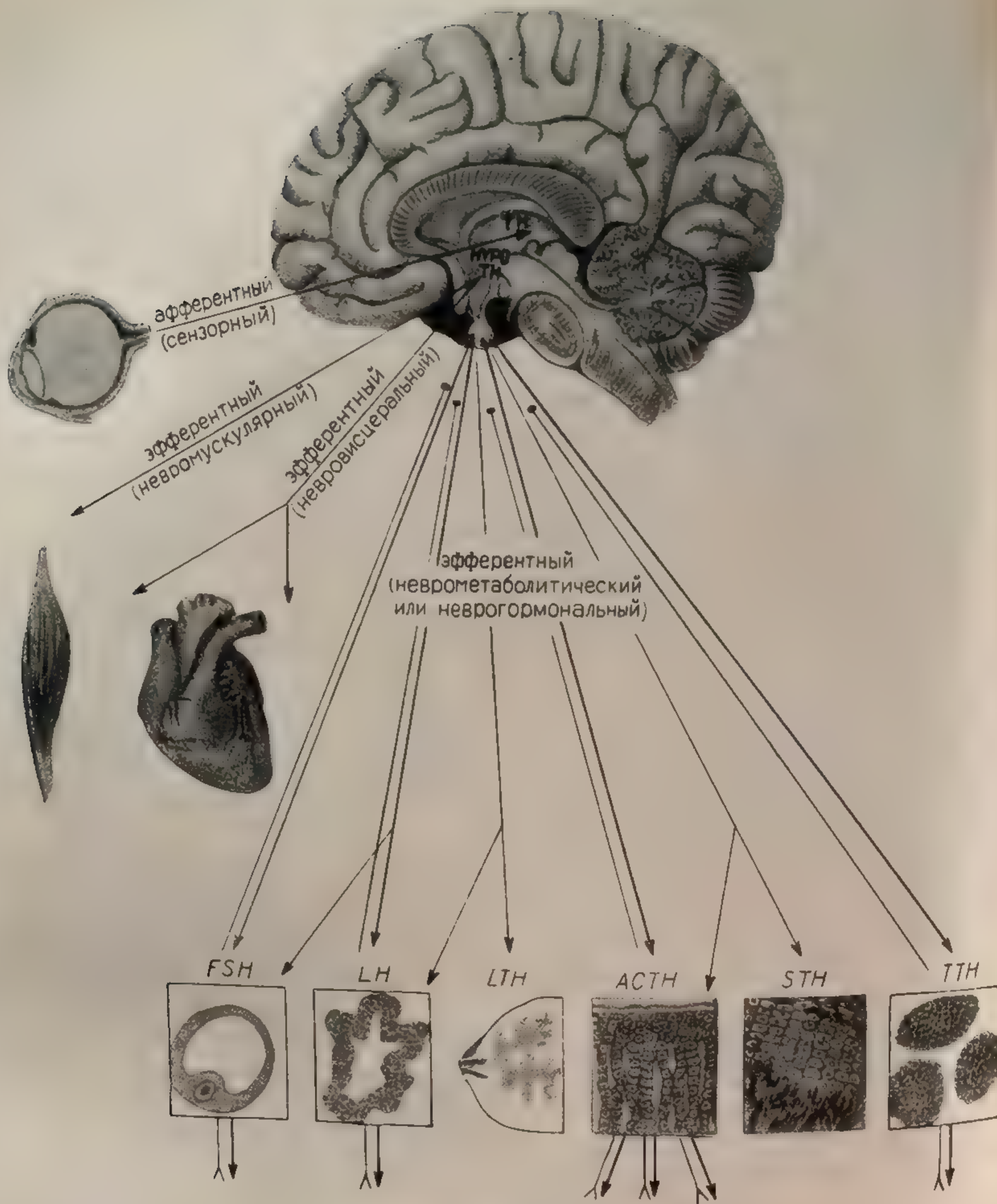


Рис. 3. Место эндокринной системы в организме

зуют сложную цепь, которая начинается во внешнем окружающем мире, откуда раздражение через органы чувств достигает коры, затем через нервную систему и посредством «химического нейрона» нервной системы, эндокринную систему, доходит до периферии. Эта система может функционировать целиком, но может функционировать и так, что процесс начинается где-либо в нижележащей цепи. Вследствие сложных невроэндокринных взаимодействий ни одно заболевание не может остаться локализованным в определенной части невогормональной системы. Так как симптомы прояв-

ляются посредством реагирующих органов, следовательно, проявляются они на периферии, и периферия, независимо от места происхождения процесса, отвечает всегда одной и той же ответной реакцией, то могут возникать заболевания, сходные по симптоматике, но различные по месту происхождения.

Болезненный процесс, берущий свое начало в центральной нервной системе, не всегда пользуется передней долей гипофиза как местом для переключения, ибо имеются непосредственные нервные пути, связывающие центральную нервную систему с эндокринными железами периферии.

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭНДОКРИННЫХ ЖЕЛЕЗ И ВЛИЯЮЩИЕ НА НЕЕ ФАКТОРЫ

Сущность деятельности эндокринных желез заключается в отделении гормонов. В гистологической картине мы можем найти различные признаки, указывающие на это. Выявление гормонов с помощью гистохимической реакции удалось, например, в мозговом веществе надпочечников (адреналин), в зоне X и т. п. Имеются, однако, и другие признаки клеточной активности. Среди них, возможно, наиболее важной следует считать выработку коллоида. Коллоид на гистологических срезах обнаруживается в виде капель, окрашивающихся в различные цвета, располагающихся или в самой протоплазме клетки железы, или в межклеточных щелях. Особенно хорошо видны эти капельки в таких случаях, когда предполагается усиленная работа железы. Коллоид обнаруживается в тех железах, которые выделяют гормоны белковой природы: гипофиз, щитовидная железа и околощитовидные железы. Весьма вероятно, что сам коллоид является отделяемым гормоном. В гипофизе кастрированных животных мы можем найти большое количество базофильного коллоида, который виден или в форме капель, или в форме больших конгломератов в межклеточных щелях синусоидов. В передней доле гипофиза крыс, предварительно получавших витамин B₁, возрастает количество эозинофильного коллоида (Юлес, 1945; Юлес и Винклер, 1946, 1952). Весьма вероятно, что субстанция этого коллоида идентична с теми глыбами, которые находятся в протоплазме клеток.

Активность клеток эндокринных желез характеризуется возникающими в протоплазме вакуолями, сморщиванием ядра и гомогенизацией ядерной субстанции. Часть клеток эндокринных желез отделяет свой инкрет по голокринному типу, т. е. они сами также становятся жертвами секреторной деятельности.

Деятельность эндокринных желез находится под влиянием нервной системы (Генес, 1954). Несмотря на то, что это влияние в конечном итоге осуществляется симпатическими и парасимпатическими волокнами путем химических медиаторов, все же регуляция железистой деятельности индуцируется со стороны коры головного мозга. Воздействие психики на эндокринную деятельность общеизвестно. Здесь только укажем на возникновение базедовой болезни вследствие психических переживаний и на прекращение или преждевременное появление менструации под влиянием психических факторов. В отпавлении корковых импульсов большое значение имеют не только психические, но и афферентные сенсорные раздражения. Так, световое раздражение, поступающее через глаза, идет по зрительным волокнам в таламус, отсюда по таламо-кортикальному пути передается на кор-

тико-гипоталамический эфферентный путь и, достигая гипофиза, влияет на его работу. Птицы под влиянием постоянного светового раздражения становятся активными в половом отношении и в такие времена года, когда они обычно бывают пассивными (Бенуа, 1935; Карапетян, 1952; Киршенблатт, 1952; Раднот, 1955; Раднот и Орбан, 1955). Под влиянием световых раздражений ускоряется половое созревание (Йёхле, 1956). По данным исследования Раднот и сотрудников (1956), свет также влияет на функцию надпочечников.

Связь между эндокринными железами и центральной нервной системой двусторонняя: не только эндокринные железы находятся под управлением нервной системы, но и деятельность эндокринных желез оказывает обратное влияние на центральную нервную систему, а именно на кору головного мозга (Генес, 1953). Под влиянием психических переживаний может наступать атрофия яичек, с другой стороны, отсутствие работы яичек влияет на психику евнухов. Гормоны действуют на нервную систему отчасти через кровеносную систему, отчасти непосредственно нервным путем.

Эксперименты с полным удалением отдельных желез или подсадкой их указывают на некоторую независимость эндокринной системы. Работа эксплантированной железы только сходна с работой железы, не лишенной своих нервных связей, но никогда не идентична ей. Отделение ею гормонов количественно отстает от нормальной железы и не приравнивает свою работу к ритму жизнедеятельности. Пересаженные в переднюю глазную камеру обезьянам (Марки, 1940) куски матки стали *кровоточить* под влиянием подсаженных в их близости кристаллов эстрина, но не менструировали. Эндокринные заболевания не тождественны с усиленной или пониженной работой отдельных желез. Эти заболевания представляют собой расстройства состояния равновесия, сложеного из парциальных состояний равновесия, в котором количественные отклонения представляют собой важный, но не исключительный фактор. Напрасно яичники отделяют в достаточном количестве эстрин и прогестерон, если они в несоответствующее время действуют на слизистую оболочку матки. И бесполезно отделяет передняя доля гипофиза фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лютеотропный гормоны, если сочетание их действий является неудовлетворительным. Сочетание действий, координация процессов проводится, в основном, нервной системой. И что нормальное течение женского цикла — не простой гормональный процесс, который может выражаться гаммами, хорошо знает эндокринолог, которого, по всей вероятности, нигде не постигает столько неудач, как именно в лечении расстройств менструации, даже и при применении отличными гормональными препаратами. На деятельность эндокринных желез, кроме центральной нервной системы, влияет еще множество факторов. Из них наиболее важным следует считать *гормональную регуляцию эндокринной деятельности*, которая может осуществляться несколькими путями. Те эндокринные железы, которые находятся под влиянием тропных гормонов передней доли гипофиза, с помощью своих же гормонов тормозят отделение соответствующего тропного гормона. Значит, в противовес стимулирующему влиянию тропного гормона на деятельность эндокринных желез периферии стоит тормозное влияние на переднюю долю гипофиза собственных гормонов периферических эндокринных желез, и такое взаимодействие осуществляет один вид авторегуляции. Такое влияние мы можем называть *простым или непосредственным*.

Однако нам известен и *косвенный способ* гормонального воздействия на эндокринные железы. Большая часть выработанных эндокринными железами гормонов изменяет химический состав крови (*гормоно-метаболическое действие*).

Постоянство химического состава крови является результатом сложных состояний парциального равновесия. В поддержке состояния равновесия играют роль эндокринные железы антагонистического действия. Если островки Лангерганса выделяют инсулин, то снижается содержание сахара в крови. Снижение содержания сахара в крови вызывает отделение адреналина, который путем мобилизации гликогена печени снова повышает уровень сахара, что в свою очередь усиливает отделение инсулина.

В отношении воздействия на деятельность эндокринных желез нам следует запомнить следующие три правила: 1. Разрушение периферических эндокринных желез, находящихся под влиянием тропгормонов, или прекращение их деятельности не только усиливает специфическую тропфункцию передней доли гипофиза, но и усиливает все те функции, которые вырабатываются одним определенным видом клеток.

Такое наше понимание противоречит тому установлению *Селье* (1947), по которому в случае стресса наступает сдвиг в работе передней доли в пользу адренокортикотропного гормона, что означает усиленное отделение кортикотропного гормона в то время, когда, например, выработка гонадотропного гормона уменьшается. На основании наших экспериментов (*Юлес*, 1940, 1942), одновременно с усилением выработки кортикотропного гормона усиливается отделение фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), выработанного также базофильными клетками.

2. Гормон, введенный в большом количестве в организм, вызывает бездействие замещенной железы.

3. Гиперфункция, вызванная гиперплазией или опухолью одной из парных или множественных эндокринных желез, вызывает атрофию и бездействие других. Тяжелые последствия этого мы видим и в настоящее время, в случае карциномы или аденомы коры надпочечников, когда после удаления опухоли у больного возникают признаки тяжелой недостаточности коры надпочечников из-за атрофии надпочечника другой стороны.

Среди факторов, влияющих на деятельность эндокринных желез, мы должны подчеркнуть *витамины*, связь которых с эндокринной системой является двухсторонней (*Юлес*, 1948): 1. Некоторые витамины влияют на работу отдельных эндокринных желез: например витамин А тормозит работу щитовидной железы (*МакКеррисон*, 1923, *Беласко* и сотр., 1940 и другие). Витамин В₁ усиливает работу эозинофильных клеток передней доли гипофиза, тормозя одновременно работу базофильных клеток (*Юлес*, 1942, 1943, 1945, *Юлес* и *Винклер*, 1946, 1952), и этим путем оказывает как бы гормональное воздействие. Подчеркиваем, однако, что гормоноподобное влияние витаминов чаще всего представляет собой фармакологическое воздействие, ибо для достижения эффекта требуются столь большие дозы их, которые при нормальных физиологических обстоятельствах в организм не попадают. 2. Некоторые эндокринные железы способствуют превращению некоторых провитаминов в витамины. Таким образом, не только витамин А влияет на щитовидную железу, но и щитовидная железа в свою очередь способствует превращению каротина в витамин А. *Фазолд* и сотрудники (1933) доказали, что молоко коз с удаленной щитовидной железой является желтым от большого содержания в нем каротина, но не содержит витамина А. Вопреки

этому, молоко нормальных коз не содержит каротина, но наряду с этим оно богато витамином А.

Механизм действия витаминов на деятельность эндокринных желез нам неизвестен. Давно известно, что витамин С имеется в большой концентрации в корковом слое надпочечников, в желтом теле и в передней и межуточной долях гипофиза. Значение этого факта нам неизвестно. Кажется интересным то обстоятельство, что витамин С располагается именно в тех клетках коркового слоя надпочечников, которые содержат в себе 17-кетостероид. *Жиро* и сотрудники (1934) доказали, что наличие витамина С требуется для синтеза гормонов корой надпочечников, *Сейерс* и сотрудники подтвердили этот факт. Наличие некоторой до сих пор нераскрытой связи между витамином С и стероидами подтверждается тем обстоятельством, что содержание витамина С в желтом теле параллельно содержанию в нем прогестерона; когда желтое тело начинает атрофироваться, содержание витамина С в нем уменьшается. Взаимосвязь витамина D с околощитовидными железами доказывается тем, что при рахите околощитовидные железы увеличиваются и проявляют признаки гиперфункции, но витамин снова нормализует их. Воздействие витамина Е, оказанное на гонады и на переднюю долю гипофиза, подтверждается многими экспериментальными данными: яичко животных, не получавших с кормом витамина Е, атрофируется, ■ их гипофизе можно обнаружить кастрационные изменения, и у них усиливается выработка фолликулостимулирующего гормона. По мнению некоторых, витамин Е является синергистом прогестерона.

Новые исследования *Юлеса*, *Сатмари*, *Холло* и *Сусекара* (1954) указывают на неизвестные до сих пор связи гормонов и системы энзимов, благодаря которым гиалуронидаза противодействует усиливающему обмен веществ влиянию тиреотропного гормона.

Среди факторов, влияющих на деятельность эндокринных желез, мы должны указать на различные ионы, от соответствующего содержания которых в крови зависят нормальные клеточные функции. Гормоны благодаря своему воздействию на обмен веществ, помимо прочего, обеспечивают и ионное равновесие организма. Расстройство ионного равновесия в свою очередь является раздражителем некоторых эндокринных функций. Если содержание фосфора в крови повышается, например при почечной недостаточности, тогда околощитовидные железы начинают усиленно работать, в результате чего возникают спонтанные переломы из-за кистозного просветления костей, то есть клиническая картина, почти тождественная с генерализованным фиброзным остеитом, возникающим на почве аденомы околощитовидных желез. Под влиянием надлежащей дозировки анорганического йода, благодаря торможению отделения тиреотропного гормона гиперфункция щитовидной железы прекращается. В других случаях ионы действуют не на работу эндокринных желез, а восстанавливают равновесие, расстроенное несоответствующей работой желез. Гипофункция околощитовидных желез приводит к низкому уровню кальция в сыворотке, что приводит к усилению нервной возбудимости и клинически — к тетании. Это патологическое состояние исчезает не только под влиянием паратгормона, но и кальция — без прекращения вредной деятельности железы.

Питание занимает важное место среди факторов, оказывающих влияние на эндокринную деятельность. Оно влияет на жизненные процессы не только посредством витаминов. Организм, например, не в состоянии синтезировать тирозин, столь необходимый для выработки адреналина и тироксина. Эта аминокислота поступает в организм через пищу (эссенциальная аминокислота). При ее отсутствии образование адреналина и тироксина расстраивается. Кетогенный пищевой рацион сильно раздражает деятельность базофильных клеток гипофиза (*Юлес*, 1940, 1942).

Эндокринные железы вырабатывают гормоны, и эти гормоны проявляют свое влияние в различных органах и тканях (Erfolgsorgane, target organ, organe récepteur, effector).

В связи с выработкой гормонов и реактивностью периферических клеток возникает много важных проблем, ожидающих разрешения.

СИНДРОМ «SEABRIGHT BANTAM»

Тот факт, что в эффективности гормонального воздействия периферия играет решающую роль, подтверждается не только основанными на аналогии размышлениями, но и наблюдениями над животными и отчасти над людьми. Известно, что один из видов карликовых петухов (Seabright Bantam) имеет серое оперение, наподобие курицы, несмотря на то, что его яичко вырабатывает такое же андрогенное вещество (тестостерон), как и у любого другого вида петухов. Значит, причина серого оперения кроется не в гормоне, а в рецепторном органе, т. е. в самом оперении, которое не в состоянии реагировать обычным способом на воздействие нормального гормона. Такое явление называется синдромом *Seabright Bantam*. В гормональном воздействии реактивность периферии, иными словами компетенция ее, играет решающую роль. Многочисленные примеры синдрома *Seabright Bantam* можно найти и у людей. Общеизвестно, что у китайских мужчин редкие усы и бороды. Нередко встречаются мужчины, бреющиеся только раз в неделю, хотя о хорошей деятельности тестостерона говорит, например, нормальное развитие наружных половых органов. Ш. Кораньи в своих лекциях часто указывал на значение эндокринной периферии.

На регуляцию процессов обмена веществ центральная нервная система влияет не только посредством эндокринных желез, но и путем изменения реактивности периферии. По данным исследований Мансфельда и Мюллера (1913), отложение жиров на денервированной конечности подопытного животного больше, чем на здоровых конечностях. Такой эксперимент решающим образом доказывает, что реактивность периферии определяется не только генетическими факторами. Реактивность периферии определяется еще другими гормонами и химическими веществами. Прогестерон более интенсивно действует на слизистую оболочку матки, если предварительно дается фолликулярный гормон.

СУДЬБА ГОРМОНОВ В ОРГАНИЗМЕ

О судьбе гормонов в организме нам известно мало. Часть утилизируется, часть выделяется. Это последнее обстоятельство важно с двух точек зрения: 1. Их обнаружение и количественное определение можно использовать с диагностической целью. 2. Так как при определенных обстоятельствах организм может выделять с мочой большое количество гормона, моча может стать источником производства некоторых гормональных препаратов.

Тропгормоны связываются с клетками реагирующих органов, как это уже доказано гистохимическими методами исследования в отношении некоторых гормонов.

Гормоны подвергаются видоизменению и по ходу достижения реагирующих органов, и во время выделения их из организма. Об одном способе видоизменения, о соединении с белками, уже говорилось. Роль печени в инактивировании эстрогенных веществ известна. На «детоксикационное» действие печени в отношении стероидов указывает то, что частичное удаление печени усиливает гормональное и обезболивающее действие стероидов. В инактивировании решающую роль играют ферментативные процессы (например, инсулиназа).

Гормон, выделяемый мочой, не всегда тождествен гормону, выработанному эндокринными железами и попавшему в кровяное русло. Например, прогестерон выделяется с мочой в виде неэффективного прегнандиола.

ДВА ТИПА СТРУКТУРЫ НЕВРОГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

В отношении структуры неврогормональной системы мы не можем довольствоваться классификацией *Кавадиаса*, представляющей прогресс по сравнению с концепцией большинства авторов, но все же совершающей ту же ошибку, в которой *Кавадиас* обвиняет авторов, «обезглавивших» эндокринную систему на уровне ножки гипофиза. У него самого «обезглавливание» совершается уровнем выше, в гипоталамусе. Невроэндокринная система, однако, не заканчивается гипоталамусом, а связана — отчасти хорошо известными путями — с таламусом и другими подкорковыми центрами, а также с корой головного мозга. *Кавадиас* говорит о двух типах структуры невроэндокринной системы: 1. церебропитуитарной и 2. цереброгландулярной. Церебропитуитарная, по структуре неврогормональная система, по его мнению, имеет три центра: 1. церебральный центр, под которым он в основном понимает гипоталамус, 2. питуитарный центр (передняя доля) и 3. гландулярный центр, представляющий собой одну из периферических эндокринных желез.

Цереброгландулярная структура неврогормональной системы отличается от церебропитуитарного типа тем, что имеет только два центра: 1. церебральный центр (гипоталамус) и 2. гландулярный центр.

В неврогормональной системе, построенной по такому типу, отсутствует «пульт переключения», и импульс от нервного центра идет в обход — не касаясь передней доли — к периферической железе. В этом подразделении *Кавадиаса* причиной недоразумений может стать то, что гландулярным центром не во всех случаях является периферическая эндокринная железа, им может также стать и передняя доля гипофиза. Передняя доля гипофиза вырабатывает не только тропные гормоны, действие которых заключается в стимуляции периферических эндокринных желез, но вырабатывает и специальные гормоны обмена веществ, проявляющие свое действие на другие органы (печень, мышечная ткань, хрящи). Таким гормоном является гормон роста и различные диабетогенные факторы, до сего времени еще не полученные в чистом виде. В отношении этих последних гормонов передняя доля гипофиза поправу считается периферической эндокринной железой.

Примером церебропитуитарного типа неврогормональной системы может служить тиреотропная-тироксинная система, которая, по *Кавадиасу*, имеет три центра: 1. гипоталамический центр, 2. передняя доля, которая под влиянием гипоталамического стимула вырабатывает тиреотропный гормон, и

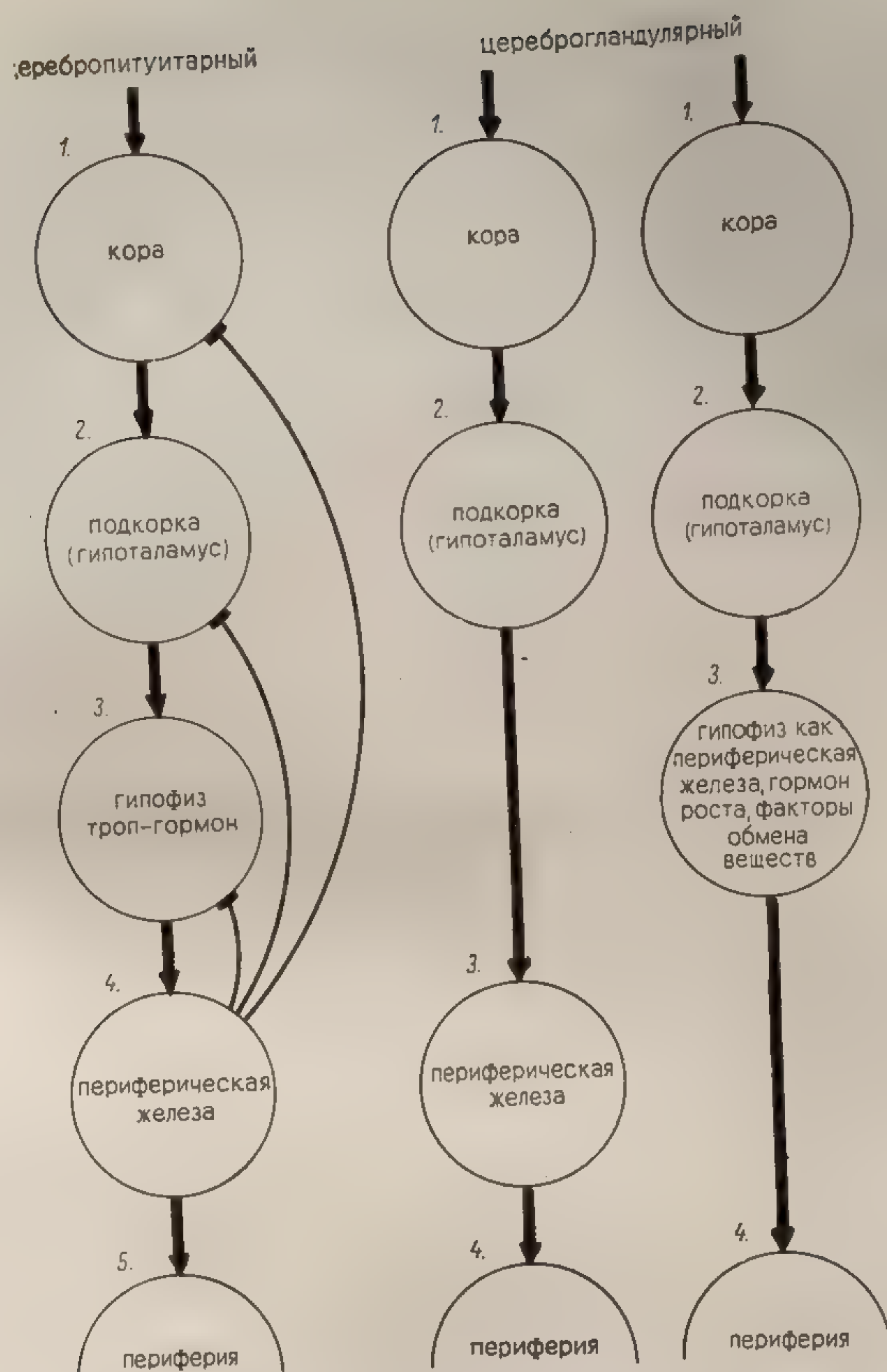


Рис. 4. Церебропитуитарный и цереброглангулярный типы структуры неврогормональной системы

3. щитовидная железа, вырабатывающая под влиянием тиреотропного гормона тироксин, вернее, тиреоглобулин. Примером цереброглангулярного типа построения неврогормональной системы служат адреномедуллярная и инсулиновая системы, к которым стимул идет непосредственно по путям *hypothalamo-adrenomedullaris*, вернее, *hypothalamo-pancreaticus*. Значит, два центра этой системы располагаются в гипоталамусе и мозговом веществе надпочечников, вернее — в гипоталамусе и островках. К этому же типу относится система гормона роста или филона со своими центрами в гипоталамусе и передней доле.

Ошибка этой концепции *Кавадиаса* заключается в том, что в ней отсутствует не только «голова», но и «хвост». Эндокринная система не заканчи-

вадается вверху гипоталамусом, а внизу периферически расположенной эндокринной железой. Выработанные периферическими эндокринными железами собственные гормоны оказывают влияние на самые различные органы и ткани. Эндокринные симптомокомплексы проявляются в этих реагирующих органах, и поэтому следует эндокринную систему дополнить и в нижнем направлении. Судьба невроэндокринных импульсов решается во внутриклеточных энзиматических системах клеток периферии, и тот факт, что об этих процессах нам мало известно, еще не дает права пренебрегать «периферией», если речь идет о неврогормональной системе.

Таким образом, неврогормональная система дополняется следующим образом: I. Церебропитуитарный тип структуры имеет центры, расположенные на 5 уровнях: 1. Кора, которую в настоящее время еще нельзя считать четко отграниченным центром в топографическом смысле слова. 2. Подкорковый центр, локализующийся в основном в гипоталамусе. 3. Передняя доля гипофиза со своей системой тропгормонов. 4. Периферическая эндокринная железа. 5. Клетки реагирующего органа (рис. 4).

II. Цереброгландулярная система отличается от вышеизложенной системы отсутствием одного центра: питуитарного или периферического железистого центра.

О НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ВООБЩЕ

Уравновешенное состояние процессов обмена веществ обеспечивается различными неврогормональными системами. Если в одной из неврогормональных систем возникает расстройство вследствие какого-либо патологического процесса, то нарушается равновесие обмена веществ и на первый план выступает какое-нибудь эндокринное заболевание, в возникновении которого большое значение придается количественным гормональным факторам. На основании такого понимания авторы разделяют эндокринные заболевания на *гиперфункциональные* (стенические) и *гипофункциональные* (гипостенические) заболевания, что с дидактической точки зрения безусловно правильно. Акромегалия, болезнь Кушинга связаны с гиперфункцией аденогипофиза, но возникают не только в результате этого. Уже здесь, говоря о патогенезе этих двух заболеваний, надо в качестве уточнения добавить, что речь идет о частичной гиперфункции передней доли. В связи с акромегалией мы обязаны ответить на вопрос: почему гиперфункция эозинофильных клеток в одном случае вызывает акромегалию, а в другом — гигантизм, и, далее, почему встречается акромегалия молодого возраста. Гипофункция островкового аппарата ведет к сахарному диабету. С точки зрения островков диабет является гипофункциональным заболеванием. Гиперфункция передней доли гипофиза также вызывает диабет; значит, с точки зрения аденогипофиза диабет является гиперфункциональным заболеванием. Это говорит в пользу того, что нельзя рассматривать эндокринные заболевания с точки зрения отдельных желез: эндокринные заболевания представляют собой симптомокомплексы, возникающие вследствие расстройств равновесия, в наступлении которых гормоны играют роль важного, но не исключительного и не всегда решающего фактора. Помимо эндокринной гиперфункции и гипофункции некоторые авторы настаивают на применении понятия эндокринной дисфункции, под которой они понимают выработку (при патологических

условиях) эндокринными железами гормонов с составом, отклоняющимся от нормального, несущих на себе ответственность за возникновение некоторых заболеваний. Хотя теоретическая возможность такого взгляда имеет основания, на сей счет даже имеются экспериментальные данные, — при гипертиреозе в молекуле тиреоглобулина соотношение тироксина, трийодтирозина и дийодтирозина отклоняется в сторону тироксина, — что подтверждает возможность дисфункции, все же из-за недостатка решающих подтверждений более правильно отвергнуть понятие дисфункции. Впрочем, выражение дисфункции, в отличие от классического понимания, используется многими авторами в симптоматологическом понимании, как в случае, когда при каком-либо эндокринном заболевании одновременно с признаками гиперфункции наблюдаются и признаки гипофункции. О гипофизарной дисфункции говорят, например, когда одновременно с глазными проявлениями базедовой болезни наблюдается нормальный пульс и больной полнеет. В таких и подобных им случаях речь идет обычно о гипоталамо-гипофизарных заболеваниях или о частичной гипер- или гипофункции передней доли, и выражение дисфункции скрывает лишь незнание патомеханизма.

Если тиреотроп-тироксинная система гиперфункционирует по какой-либо причине, то усиливаются процессы обмена веществ, что клинически проявляется гипертиреозом. Патологический процесс может брать свое начало на любом уровне (от любого центра неврогормональной, в данном случае тиреотроп-тироксинной системы), результат на периферии будет всегда один и тот же, заболевание клинически будет одно и то же. Под влиянием больших психических травм, материальных потерь, значит под корковым влиянием, вся тиреотропная система начинает гиперфункционировать: развивается базедова болезнь. В этом случае исходным местом является корковый центр. В 1951 году, в I-ой будапештской терапевтической клинике находилась на лечении больная, у которой в связи с энцефалитом появились тахикардия, тремор, экзофтальм, значительное исхудание и потение с психомоторным беспокойством, наступающим приступообразно, и также с приступообразным прогрессированием экзофтальма. По данным вскрытия, диэнцефалон был полон точечными кровоизлияниями и очагами размягчения. Гипертиреоз в данном случае исходил из диэнцефалического центра. Исходным местом базедовой болезни в климактерическом периоде обычно является аденогипофиз (питуитарный центр). При десятилетиями существующем зобе щитовидной железы постепенно может развиваться гипертиреоз. Такая форма гипертиреоза, токсическая аденома, возможно, берет свое начало в периферическом glandулярном центре. И, наконец, следует упомянуть о том, что, как отмечал в своих лекциях *Ш. Кораны*, причиной гипертиреоза не всегда является усиленная выработка гормона щитовидной железой, могут быть и клетки сверхчувствительны к тироксину, выработанному в нормальном количестве. Хотя доказать базедову болезнь такой «тканевой» формы до сих пор не удалось, исключить возможность ее нельзя, тем более, что в отношении околощитовидных желез *Албрайт* и его сотрудники (1942) описали заболевание, в возникновении которого основную роль играло изменение реактивности периферии.

Важное правило: к заболеванию, возникшему на периферии (*основное заболевание*), всегда присоединяются симптомы, связанные со специальной деятельностью и топографией исходных центров. При вышеупомянутом диэнцефалическом гипертиреозе у больной наблюдались тяжелые

расстройства водного обмена. При базедовой болезни в климактерическом периоде больные жалуются на прилив крови, вырастание бороды, на более грубые усы. Эти «побочные симптомы» имеют решающее значение в дифференциальной диагностике заболеваний, исходящих из разных уровней той же неврогормональной системы.

Кавадиас разделяет эндокринные заболевания на две большие группы: 1. *первичные, или glandулярные* заболевания (их можно называть *периферическими glandулярными*) и 2. *церебропитуитарные, или цереброгlandулярные* заболевания, при которых вся неврогормональная система работает усиленно или пониженно. Уже было сказано, что и при glandулярных заболеваниях изменяется не только та часть работы, которая связана с железой периферии. Безусловно важно, далее, чтобы мы смогли в случаях церебропитуитарных или цереброгlandулярных заболеваний выделить из «церебральной» части «корковую» или хотя бы «подкорковую».

В дальнейшем мы стараемся избегать выражения «первичное glandулярное» заболевание и вместо него используем выражение *периферическое glandулярное* или просто *glandулярное заболевание*, так как доказательства первичности glandулярных заболеваний покоятся на шатких основах.

ЭТИОЛОГИЯ НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

В этиологии невроэндокринных заболеваний могут встречаться все те патологические процессы, которые известны из патологии как болезнетворные факторы.

1. На этиологическую роль *психических факторов* в возникновении эндокринных заболеваний мы уже указали. Нервное перенапряжение, часто повторяющиеся психические травмы могут привести к различного рода эндокринным расстройствам. Под влиянием психических воздействий могут возникать базедова болезнь, сахарный диабет, атрофия яичка, аменоррея, т. е. гипер- и гипofункциональные заболевания в одинаковой степени.

2. *Травмы*, как этиологические факторы эндокринных заболеваний, имеют ту особенность, что они вызывают эндокринное расстройство не только путем воздействия на периферическую эндокринную железу, но, повреждая церебральную часть неврогормональной системы, приводят к возникновению комплексных эндокринных заболеваний. Только сейчас мы начинаем понимать значение часто повторяющихся небольших травм головного мозга (микротравматизация).

3. *Инфекционные болезни* играют большую роль в возникновении невроэндокринных заболеваний. Большинство болезней, имевших место в детском возрасте, вызывает диэнцефалит, в свою очередь приводящий к тяжелым церебропитуитарным заболеваниям (адипозогенитальная дистрофия, сахарный диабет и т. д.). Эндокринотропность возбудителя паротита общеизвестна.

4. *Местные расстройства кровообращения* могут причинять тяжелые эндокринные заболевания. Трудные, сопровождающиеся большими кровотечениями роды, эмболии послеродового периода, кровоизлияния, некрозы аденогипофиза играют важную роль в этиологии болезни Симмондса.

5. *Токсические повреждения* также могут вызывать эндокринные заболевания (например, отравление окисью углерода через диэнцефалон).

6. *Питание* может различными путями вредно воздействовать на невроэндокринную систему: уменьшенное в количественном отношении питание, которое почти всегда недостаточно и в качественном отношении (авитаминоз), может расстраивать работу всей невроэндокринной системы, обычно через аденогипофиз. Голодание, которое сначала только в «функциональном» отношении вредно действует на переднюю долю гипофиза, вскоре приводит к необратимому анатомическому повреждению последней и вызывает болезнь Симмондса. Недостаток некоторых витаминов вызывает гипофункцию одной эндокринной железы и гиперфункцию другой (токоферол → атрофия яичка → гиперфункция передней доли гипофиза). Влияние пониженного питания на эндокринную систему зависит от продолжительности голодания. В то время как длительное голодание подавляет работу аденогипофиза, кратковременное голодание или питание, богатое жирами, являются сильными раздражителями большинства функций передней доли (Юлес, 1940). Гот и сотрудники (1955) доказали, что аминокислоты стимулируют работу гипофиза.

7. *Опухоли* могут вызывать эндокринные заболевания различным способом. Любая опухоль подавляет деятельность того органа, в котором или вблизи которого она развивается. Таким образом, опухоль, развивающаяся в эндокринных железах, может подавлять деятельность данной железы и после возможного начального возбуждения приводит к glandулярной гипофункции, что дает начало целому ряду компенсаторных механизмов. Особое место среди прочих опухолей занимают опухоли с эндокринной функцией. Начиная с простой гиперплазии, включая сюда и аденомы, могут встречаться все переходные формы, вплоть до самого различного типа злокачественных опухолей, которые все могут вызывать гиперфункциональные эндокринные заболевания.

8. *Фактор наследственности*. Есть люди, у которых невроэндокринная система, вернее, в её рамках определенная неврогормональная система, наследственным образом развита слабее или же, наоборот, реагирует более чувствительно на внешние раздражения.

Бывает, что человек рождается не только с более слабой и неустойчивой неврогормональной системой, но и с действительно больной железой. Ребенок может родиться с гипотиреозом, если мать страдала гипотиреозом. Этот факт сам по себе еще не доказывает наследственную природу гипотиреоза. Если больная с гипотиреозом во время беременности подверглась лечению йодом, тогда щитовидная железа ее ребенка может развиваться нормально. Этот пример показывает, насколько нужно быть осторожным в «геногенетическом» обозначении какого-либо заболевания.

Чем раньше оказывает свое влияние на зародыша вредный регулирующий фактор передачи по наследству, тем глубже будут поражения невроэндокринной системы. Воспитание ребенка, рожденного с простым гипотиреозом, не представляет трудностей при надлежащей субституционной терапии. В тех случаях, когда неполноценный фактор передачи по наследству начинает рано проявлять свое воздействие, к эндокринному заболеванию присоединяются тяжелые нарушения умственных способностей из-за плохой дифференциации нервной системы. Они не поддаются субституционной терапии. Болезнь Фагге (= спорадический кретинизм = врожденная микседема) сопровождается, с одной стороны, недостаточностью гормональной системы щитовидной железы, с другой — отсталым или неправильным развитием коры головного мозга и поэтому только отчасти поддается лечению препаратами

щитовидной железы. Адиозогенитальная дистрофия считается невроэндокринным заболеванием препубертатного периода. По литературным данным, тот неполноценный материал (гены) передачи по наследству, который приводит к возникновению синдрома Лауренс—Мун—Бидля, проявляет свое влияние уже в ранних этапах зародышевой жизни, в результате чего возникает заболевание во много раз комплекснее адипозогенитальной дистрофии и со множественными дефектами. Разграничение этих «глубоко конституциональных» заболеваний от истинно невроэндокринных болезней имеет особое значение с точки зрения прогноза. В специальной части мы приводим случай адипозогенитальной дистрофии у ребенка, возникшей вследствие токсоплазмоза во время внутриутробной жизни. Если заражение у больного привело бы к порокам развития, тогда нельзя было бы отличить заболевания от синдрома Лауренс—Мун—Бидля. Нельзя забывать: врожденное заболевание — еще не наследственное заболевание!

9. Новейшие исследования указывают на то, что в возникновении эндокринных заболеваний процессы аутоиммунизации могут играть известную роль, как, например, в патогенезе болезни Хашимото и гипадении (Лакстон, 1956; Дониак и сотр., 1957; Гауди и сотр., 1957; Андерсон и сотр., 1957).

СИМПТОМАТОЛОГИЯ НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Для общей симптоматологии невроэндокринных заболеваний характерна пестрота, что и естественно, если учесть всестороннее влияние неврогормональной системы на регуляцию всех процессов обмена веществ. Основой всех жизненных процессов в организме является обмен веществ, оказывающий влияние на все органы и ткани. Именно поэтому чрезвычайно трудно провести классификацию признаков эндокринных расстройств с единой точки зрения. Признаки, вызванные расстройством морфогенеза, являются последствиями изменений, возникших в химическом составе крови. Значит, морфологические симптомы принципиально не отделимы от химического симптомокомплекса. Это же самое относится к психическим признакам. Клетки коры головного мозга наиболее чувствительны к изменениям химического состава крови, т. е. внутренней среды. Психический или ментальный синдром является результатом изменения обмена веществ и реактивности нервных клеток. Когда мы классифицируем симптомы невроэндокринных заболеваний, мы обязаны знать, что в основе классификации могут стоять 1. *внешнее проявление* и 2. *изменение химического состава тела*, которые регистрируются нами отчасти с помощью органов чувств, отчасти с помощью исследований, как бы усовершенствующих наши органы чувств.

1. Большинство невроэндокринных признаков касается *внешнего облика* тела и как таковое доступно для физикального обследования. Может изменяться величина, форма тела и соотношение отдельных частей его, по которым опытный глаз эндокринолога мгновенно ориентируется. Могут наблюдаться образования на таких местах тела, где при нормальных физиологических обстоятельствах их не бывает. В других случаях отсутствие их (например, волос жировой подушки) изменяет внешний облик тела.

Другая группа симптомов касается *поведения* больных и складывается из двух частей: *психической, или ментальной, и двигательной*. Симптомы со стороны нервной системы могут быть не только психическими. Они одновременно указывают на реакции, следующие за психическим изменением. Вследствие повышенного обмена веществ у больных базедовой болезнью изменяется не только психика, но и способ реакции (двигательное беспокойство, легкий плач), что отмечается эндокринологом, а часто и самим больным.

Среди симптомов невроэндокринных заболеваний важное место занимают *расстройства половой жизни*, которые возникают рано и характерны для отдельных эндокринных нарушений. Особенно женская половая жизнь, из-за своей цикличности, требует очень точной и сложной координации, незначительное нарушение которой исключает возможность зачатия. Нарушение равновесия невроэндокринной системы, впрочем, оказывает свое влияние на *все системы органов*: на аппарат кровообращения, органы дыхания, пищеварительный тракт, почечную функцию. В качестве примера приведем лишь нарушение сердечного ритма при базедовой болезни, брадикардию и брадикардию при микседеме, анорексию при болезни Симмондса, симптомы обострения аддисоновой болезни, повторяющие картину острого живота и полиурию больных с несахарным диабетом.

2. Нарушение равновесия неврогормональной системы, с одной стороны, влечет за собой изменения обмена веществ, с другой — само неврогормональное расстройство является последствием изменения обмена веществ. Понятно, что невроэндокринные заболевания сопровождаются изменением структуры организма. *Химические симптомы* эндокринных заболеваний приобретают все большее значение в невроэндокринной диагностике. Химический анализ крови, мочи и прочих влаг тела не может отодвигать на задний план обследование самого больного, которое не требует особого лабораторного оборудования, но требует большого опыта и больших теоретических знаний.

Здесь уместно говорить о понятии «плюригландулярных расстройств». Мы имеем право говорить о плюригландулярных расстройствах только в таких редких случаях, при которых нарушения возникают вследствие одновременного первичного заболевания, по крайней мере двух неврогормональных систем: например, если у одного и того же больного одновременно наблюдается гипотиреоз и сахарный диабет. Впрочем, из-за сложных невроэндокринных взаимосвязей ни одно эндокринное расстройство не ограничивается одной эндокринной железой. Плюригландулярные симптомокомплексы, возникшие вследствие заболевания передней доли гипофиза, не причисляются к «плюригландулярным расстройствам», так как здесь речь идет не об одновременном, первичном заболевании нескольких эндокринных желез.

СТЕРТЫЕ ФОРМЫ

Клиницист-эндокринолог должен разыскивать, помимо классических форм эндокринных заболеваний, те формы заболеваний, бедные симптомами или проявляющиеся нерезко выраженными симптомами, которые могут быть связаны с нарушениями определенных эндокринных функций. Так рождаются те переходные формы заболеваний, которые стоят на грани здоровья и болезни, но уже переходят в заболевание. Умение распознавать эти формы отличались французские клиницисты. Помимо классической картины

«nervöser Vollbasedow» мы познакомились с т. н. «малыми гипертиреозами», — с людьми с живым темпераментом, блестящими глазами, говорящими скороговоркой,двигающимися быстро, у которых исследование основного обмена по Кругу обнаруживало лишь умеренное повышение потребления кислорода.

В последнее время мы часто говорим о «легкой гипадрении» как о стертой форме недостаточности работы коры надпочечников у людей с психической и физической утомляемостью (неврастенический тип). Такая утомляемость, однако, в отличие от неврастения, наблюдается не утром, при пробуждении, а днем, во время работы, когда больные вынуждены прекратить работу из-за все усиливающейся утомляемости. Речь идет обычно о худощавых, ворчливых людях, которые склонны к язве желудка и аллергическим признакам.

В связи со стертыми формами эндокринных заболеваний мы здесь укажем на две часто повторяющиеся ошибки. Легкие формы обычно представляют собой церебропитуитарные формы классических заболеваний, которые очень часто являются конституциональными, без тенденции к прогрессированию. Такое заболевание часто смешивается с началом соответствующего классического заболевания. Однако имеется существенная разница между этими двумя заболеваниями. Последнее мы обязаны рано диагностировать, ибо рано начатое лечение может удлинить жизнь больных или привести к полному выздоровлению. Вопреки этому, стертые формы не всегда требуют гормонального лечения.

Вторая ошибка заключается в том, что диагноз стертых форм часто основывается на остроумных, но поверхностных аналогиях и на кажущейся эффективности примененной терапии. Больной с миастенией также адинамичен, как больной с недостаточностью коры надпочечников, но считать некоторые формы миастении за стертые формы гипокортикализма — преувеличение.

Литература

- Albright, F. — Burnett, C. H. — Smith, P. H. — Parson, W., Pseudo-Hypoparathyroidism — Example of „Seabright Bantam Syndrome”. Report of 3 Cases. *Endocrinology* 30, 229 (1942).
- Anderson, J. R. — Goudle, R. B. — Gray, K. G. — Timbury, G. C., Autoantibodies in Addison's Disease. *Lancet* I, 272, 1123 (1957).
- Баранов, В. Г., Современные проблемы эндокринологии ■ свете учения И. П. Павлова. *Тер. Арх.* 23, 1, 3 (1951).
- Belasco, I. J. — Murlin, J. R., The Effect of Vitamins A and C on Experimental Hyperthyroidism. *J. Nutr.* 20, 577 (1940).
- Benoit, J., Influence de la lumière naturelle sur la croissance testiculaire chez le canard au cours de la reprise sexuelle saisonnière. *C. R. Soc. Biol.* 120, 131 (1935a).
- Benoit, J., Maturité sexuelle et pontes obtenues chez le cane domestique par l'éclairage artificiel. *C. R. Soc. Biol.* 120, 905 (1935b).
- Cawadias, A. P., *Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine*. Frederick Muller, London 1947.
- Doniach, D. — Roitt, J. M., Autoimmunity in Hashimoto's Disease and its Implications. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1293 (1957).
- Erspamer, V., Pharmacological Studies on Enteramine (5-Hydroxytryptamine). IX. Influence of Sympatholytic Drugs on the Physiological and Pharmacological Actions of Enteramine. *Arch. int. Pharmacodyn.* 93, 293 (1953).
- Erspamer, A. — Asero, B., Isolation of Enteramine from Extracts of Posterior Salivary Glands of *Octopus vulgaris* and of *Discoglossus pictus* Skin. *J. Biol. Chem.* 200, 311 (1953).

- Erspamer, V — Faustiori, R.*, Über den 5-Hydroxytryptamin (Enteramin-Serotonin). Gehalt des Serums und des Milzgewebes bei Wirbeltieren sowie der Hämolymphe bei Octopoden. *Naturwissenschaften* 40, 317 (1953).
- Farkas, K.*, Cytologische Beiträge zur Mobilisation und zu den Transportwegen der Sekretionsprodukte der Hypophyse. *Virchows Arch.* 305, 609 (1940).
- Fasold, H. — Heidemann, E. K.*, Über die Gelbfärbung der Milch thyreopraver Ziegen. *Z. ges. exp.* 92, 53 (1933).
- Филатов, В. П.*, Тканевая терапия. *Клин. Мед.* 1 (1950).
- Földi M. — Jellinek, H. — Szabó, Gy.*, Untersuchungen über das Lymphsystem der Schilddrüse. *Acta Med. Acad. Sci. Hung.* 7, 161 (1955).
- Földi, M. — Ekkehard Kallee*, A pajzsmirigy nyirokérrendszerének autoradiographiás vizsgálata. (Авторадиографическое исследование лимфатической системы щитовидной железы). *Orv. Hetilap* 98, 1019 (1957).
- Фурсиков, Д. С.*, *Русск. Физиол. Журн.* 3 (1921). цит.: *Генес, С. Г.*, О центрально-нервном механизме действия гормонов. *Усп. Совр. Биол.* 35, 2, 229 (1953).
- Генес, С. Г.*, О нервной регуляции функций эндокринных желез. *Усп. Совр. Биол.* 36, 1, 44 (1954).
- Giroud, A. — Santa, N. — Martinet, M. — Bellon, M. T.*, Dépendance de l'hormone corticale vis-à-vis de l'acide ascorbique. *C. R. Soc. Biol.* 134, 100 (1940).
- Gley, E.* (1920) цит.: *Turner, C. D.*, *General Endocrinology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1948, 4.
- Góth, E. — Bencze, E. — Lengyel, L. — Sávolgy, C.*, Az aminosavak gonadotrop hatása (Гонадотропное влияние аминокислот). *Kísérleti Orvostud.* 7, 573 (1955).
- Groot de, J. — Harris, G. W.*, Hypothalamic Control of ACTH Secretion by the Pituitary Gland. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*. Vol. IV. 103. The Blakiston Company, New York 1952.
- Guillemin, R. — Rosenberg, B.*, Humoral Hypothalamic Control of Anterior Pituitary. A Study with Combined Cultures. *Endocrinology* 57, 599 (1955).
- Guillemin, R. — Hearn, W. R. — Cheek, W. R. — Housholdner, D. E.*, Isolation from the Hypothalamus of a Substance which Stimulates Release of ACTH in vitro. *Fed. Proc.* 15, 84 (1956).
- Harris, G. W.*, Pituitary-Hypothalamic Mechanism. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 73, 124 (1955).
- Hetényi, G.*, A neuroendokrin-rendszer szerepének jelentősége a betegségek keletkezésében. (Значение роли невроэндокринной системы в возникновении заболеваний). *M. T. A. Orvostud. Közl.* 1, 1 (1950).
- Hume, D. M.*, The Relationship of the Hypothalamus to the Pituitary Secretion of ACTH. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*. Vol. IV. 87. The Blakiston Comp., New York 1952.
- Isler, P. — Hedinger, C.*, Metastasierendes Dünndarmcarcinoid mit schweren, vorwiegend das rechte Herz betreffenden Klappenfehlern und Pulmonalstenose — ein eigenartiger Symptomenkomplex? *Schweiz. med. Wschr.* 83, 4 (1953).
- Jöchle, W.*, Über den Einfluß des Lichtes auf Sexualentwicklung und Sexualperiodik bei Säugern. *Endokrinologie* 33, 720 (1956).
- Julesz, M.*, Új eljárás a hypophysis gonadotrop működésének ingerlésére (Новый способ стимуляции гонадотропной функции гипофиза). *Orvostud. Közl.* 1, 10 (1940).
- Julesz, M.*, Neues Verfahren zur Stimulation der gonadotropen Funktion der Hypophyse. *Schweiz. med. Wschr.* 72, 541 (1942).
- Julesz, M.*, B₁-vitamin és a hypophysis mellsőlebeny közötti kapcsolat (Взаимосвязь между витамином B₁ и передней долей гипофиза). *Orvostud. Közl.* 3, 333 (1942).
- Julesz, M.*, Zusammenhang zwischen Vitamin B₁ und Hypophysenvorderlappen. *Schweiz. med. Wschr.* 73, 41 (1943).
- Julesz, M.*, B₁-vitamin hatása ivarérett nőstény nyulak hypophysisére (Влияние витамина B₁ на гипофиз у половозрелых кроликов-самок). *Orv. Lapja* 1, 135 (1945).
- Julesz, M. — Winkler, E.*, B₁-vitamin hatása ivarérsben levő nőstény nyulak és patkányok hypophysisére és csontosodására (Влияние витамина B₁ на гипофиз и окостенение у кроликов-самок и крыс в период полового созревания). *Orv. Lapja* 2, 582 (1946).
- Julesz, M.*, A vitaminok és az endokrin mirigyek működése közötti kapcsolat (Взаимосвязь между витаминами и деятельностью эндокринных желез). Диссертация, 1947.
- Julesz, M. — Winkler, E.*, Die Wirkung von Aneurin auf die Hypophyse geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen. *Schweiz. med. Wschr.* 12, 946 (1952).
- Julesz, M. — Szatmári, Y. — Holló, I. — Szuszekár, J.*, Hyaluronidase als antithyreotroper Faktor. *Acta Med. Hung. Suppl.* 1, 52 (1954).

- Карпетян, С. К., Экспериментальные данные о влиянии дифференцированного светового режима на репродуктивные и другие внутренние органы домашней птицы. Докл. Акад. наук СССР 86, 445 (1952).
- Карпетян, С. К., Докл. Акад. наук СССР 103, 525 (1955).
- Киршенблат, Я. Д., Нервная регуляция гонадотропной секреции гипофиза. Усп. Совр. Биол. 33, 2, 260 (1952).
- Lembeck, F., 5-hydroxytryptamine in a Carcinoid Tumour. Nature 172, 910 (London 1953).
- Lissák, K. — Nagy, D. — Csordás, J., Újabb adatok a neurális és endokrin rendszer összefüggéséről (Новые данные о взаимосвязи нервной и эндокринной систем). Orv. Hetilap 91, 26 (1951).
- Lissák, K., Az életfolyamatok neuroendokrin szabályozása (Невроэндокринная регуляция жизненных процессов). XVII, передвижная конференция Венгерского физиологического общества. 1951. M. T. A. Orvostud. Oszt. Közl. 1—2 (1952).
- Luxton, W. R., Hashimoto's Struma Lymphomatosa: Diagnostic Value and Significance of Serum-Flocculation Reactions. Lancet II 105 (1956).
- Mansfeld, G. — Müller, F., Der Einfluß des Nervensystems auf die Mobilisierung von Fett. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettwanderung. Pflügers Arch. 152, 61 (1913).
- Markee, J. E., Menstruation in Intraocular Endometrial Transplants in the Rhesus Monkey. Contrib. Embryol. 28, 219 (1940).
- McCarrison, E., Pathogenesis of Deficiency Disease. XI. Observations on Fat-Excess in Relation to Iodine Requirements and to the Thyreoid Gland. Indian J. M. Research 11, 1 (1922/23).
- Page, E. W. — Glendening, M. B., Production of Real Cortical Necrosis with Serotonin (5-Hydroxytryptamine). (Theoretical Relationship to Abruptio Placentae). Obstet. Gynec. (Philad.) 5, 781 (1955).
- Page, I. H., Vascular Action of Natural Serotonin 5- and 7-Hydroxytryptamine and Tryptamine. J. Pharm. Exper. Ther. 105, 58 (1952).
- Page, I. H., Serotonin (5-Hydroxytryptamine). Physiol. Rev. 34, 563 (1954).
- Page, I. H. — Udenfriend, S. — Szeedsma, A. — Weissbach, H., Argentaffinoma as Endocrine Tumour. Lancet 1, 198 (1955).
- Polonowski, цит.: Roussy-Mosinger, Traité de Neuro-Endocrinologie. 1017. Masson et Cie., Paris 1946.
- Radnót, M., Die Wirkung der Belichtung auf das neuroendokrine System. Acta Morphol. Acad. Sci. Hung. 5, 369 (1955).
- Radnót, M. — Orbán, T., Die Wirkung der Belichtung auf die sekundären sexuellen Merkmale. Acta Med. Acad. Sci. Hung. 8, 369 (1955).
- Radnót, M. — Wallner, R. — Török, É., Die Wirkung des Lichtes auf die Nebennierenrindenfunction. Acta Med. Sci. Hung. 9, 231 (1956).
- Rapport, M. M. — Green, A. A. — Page, I. H., Partial of Vasoconstrictor in Beef Serum. J. Biol. Chem. 174, 735 (1948).
- Reid, G. — Rand, M., Physiological Actions of Partially Purified Serum Vasoconstrictor (Serotonin). Australian J. Exp. Biol. and Med. Sc. 29, 401 (1951).
- Reiher, K. H., Erfolgt ein Hormontransport auf dem Lymphweg? Endokrinologie 53, 60 (1956).
- Roussy-Mosinger, Traité de Neuro-Endocrinologie. Masson et Cie., Paris 1946.
- Sayers, G. — Sayers, M. A. — Lewis, H. L. — Long, C. N. H., Effect of Adrenotropic Hormone on Ascorbic Acid and Cholesterol Content of the Adrenol. Proc. Soc. Exp. Biol. 55, 238 (N. Y. 1944).
- Selye, H., Textbook of Endocrinology. 845, Montreal, Canada 1947.
- Sharpey-Schafer, E., The Endocrine Organs. 2nd Edition. Longmans, Green and Company, London 1926.
- Sjoerdsma, A. — Weissbach, H. — Terry, L. L. — Udenfriend, S., Further Observations on Patients with Malignant Carcinoid. Amer. J. Med. 23, (1957).
- Soós, J., Vergleichende histologische Untersuchungen über die Topographie und die Bedeutung der basophilen Zellen der Hypophyse. Z. Pathol 47, 34 (Frankfurt 1934).
- Starling, E. H., Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Verh. deutsch. Ges. deutsch. Naturf. u. Ärzte 1906. 246—260 (Leipzig 1907).
- Török, I., Az ember fejlődése (Развитие человека). Debrecen 1942.
- Waldenström, J. — Ljungberg, E., Studies on the Functional Circulatory Influence from Metastasizing Carcinoid (Argentaffine Enterochromaffine) Tumours and their Possible Relation to Enteramine Production. I. Symptoms of Carcinoidosis. Acta Med. Scand. 152, 293 (1955). — Ibidem. II. The Chemistry of Carcinoid Tumours 152, 311 (1955).
- Zondek, H., The Diseases of the Endocrine Glands. 4th ed. Edward Arnold Co., London 1944.

МЕТОДЫ СОБИРАНИЯ ДАННЫХ

Любая диагностическая работа состоит из двух частей: аналитической и синтетической деятельности. Нарушение взаимосвязей жизненных процессов, с одной стороны, вызывает *жалобы* у больных, с другой стороны, приводит к таким *изменениям* в организме, которые могут быть обнаружены отчасти обследованием самих больных, отчасти исследованием выделяемых ими *влаг* и газового обмена. Аналитическая работа эндокринолога включает в себя *собираение жалоб* больных и объективных признаков, наблюдаемых на них. Часть жалоб больных носит чисто субъективный характер, являясь результатом исключительно их личных ощущений, и врач при оценке этих жалоб может положиться лишь на рассказы больных. Другая группа жалоб носит объективный характер постольку, поскольку здесь речь идет о регистрации признаков заболевания самими больными. Обоснованность этих жалоб может быть доказана с помощью различных способов.

При *выслушивании жалоб больного* врач делает первый шаг непосредственного знакомства с больным. Вслед за этим следует обследование больного, целью которого является распознавание признаков, проявляющихся в различных органах и тканях. *Обследование больного* предполагает знание физиологической работы невроэндокринной системы и распознавание симптомов нарушенного равновесия, означающих невроэндокринное заболевание.

Нельзя рассматривать невроэндокринное заболевание как болезнь одной железы, одного органа, оно всегда является результатом расстройства работы всего организма в целом. Поэтому мы сможем найти такие признаки со стороны различных органов и тканей, которые характерны для определенных невроэндокринных заболеваний. *Эндокринолог систематически разыскивает эти совместно проявляющиеся симптомы, иначе симптомокомплексы, и связыванием их, т. е. путем синтеза, добивается до распознавания диагноза* эндокринных заболеваний. Разыскивать симптомы надо систематически. Каждый эндокринолог разрабатывает свою собственную систему обследования больных. Систематическое обследование лежит в основе тщательного обследования, которое позволяет обнаружить малейшие симптомы. Неумение обнаружить симптомы также приводит к неправильному диагнозу, как и ошибочная оценка симптомов. *Специальная задача эндокринной диагностики заключается в разграничении таких заболеваний, которые возникают внутри одной эндокринной системы, значит имеют сходный симптомокомплекс, но происходят из разных уровней этой системы.* Диагностическая работа эндокринолога отличается от работы других клиницистов тем, что благодаря сложным взаимосвязям встречает большое число возможных по-

ТАБЛИЦА I
Сводная таблица деятельности эндокринных желез

Название железы	Название выделяемого гормона	Главные функции железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
аденогипофиз	1. фолликуло-стимулирующий гормон	Стимуляция функции эндокринных желез. Вообще способствует росту организма	гипофизарный карликовый рост болезнь Симмондса гипофизарная гипадрения гипофизарная микседема евнухоидизм гипофизарный инфантилизм	болезнь Кушинга гипофизарный гигантизм акромегалия синдром Морганьи
	2. лютеинизирующий гормон	3 гонадотропных гормона являются бисексуальными: у женщин способствуют созреванию фолликул, у мужчин регулируют сперматогенез		
	3. лютеотропный гормон (или пролактин)	У женщин стимулирует образование желтого тела, у мужчин деятельность интерстициальных клеток. Под их влиянием гонады вырабатывают собственные гормоны Лютеотропный гормон играет роль в выработке молока грудными железами		
	4. адренокортикотропный гормон	Адrenокортикотропный гормон в основном стимулирует выработку корой надпочечников глюкокортикоидов и 17-кетостероидов		
	5. тиреотропный гормон	Тиреотропный гормон делает щитовидную железу гиперплазированной и стимулирует выработку тироксина. Вызывает экзофтальм у растущих животных (может быть, это вызывается особым фактором — экзофтальмином)		
	6. гормон роста	Гормон роста благодаря своему анаболическому влиянию на белки вызывает пролиферацию хрящей, рост костного скелета и мягких частей		

Название железы	Название выделяемого гормона	Главные функции железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
1. аденогипофиз		Обладает диабетогенным действием (контраинсулярное влияние)		
	7. факторы обмена веществ	Различные факторы обмена веществ действуют отчасти на углеводный обмен и повышают уровень сахара крови. Панкреатотропный фактор снижает уровень сахара крови. Кетогенный гормон действует на жировой обмен, повышает содержание кетоновых тел в крови, повышает содержание жиров в печени и усиливает специфическое динамическое действие белков. «Сырые» экстракты обладают диуретическим действием		
	8. интермедин, или меланофотропный гормон	Существование интермедина доказано у всех позвоночных. В общем играет роль в образовании пигментов и, возможно, в адаптации сетчатки		
2. неврогипофиз	1. вазопрессин	Контракция гладкой мускулатуры (желчный пузырь, не беременная матка или матка в ранней стадии беременности, сосуды)	несахарный диабет	заднедолевая олигурия (болезнь Пархона)
	2. окситоцин			
	3. адиуретин (?)	Задерживает диурез (усиливает тубулярное обратное всасывание)		
	4. липотрин	Противодействует тону-су и перистальтике толстых кишок. Снижает содержание жиров в крови		

Название железы	Название выделяемого гормона	Главная функция железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
3. щитовидная железа	1. тиреоглобулин (тироксин, трийодтиронин)	Стимулирует все окислительные процессы организма. Способствует росту и дифференциации клеток	врожденная микседема микседема кретинизм	гипертиреозы (базедова болезнь, токсическая аденома)
	2. термотирин (?)	Усиливают распад белков и сгорание жиров		
	3. миелотропный гормон (?)	Усиливает всасывание декстрозы в кишечнике и гликогенолиз. Оба действия повышают уровень сахара в крови. Усиливает специфическое динамическое действие белков. Повышает уровень йода, связанного с белками крови		
4. околощитовидные железы	паратгормон	Усиливает выделение фосфора путем торможения тубулярной ресорпции фосфора. Повышает уровень кальция в сыворотке и снижает уровень фосфора. Усиливает деятельность остеобластов. Снижает нервную возбудимость	тетания	генерализованный фиброзный остит (болезнь Реклингхаузена)
5. островки поджелудочной железы	1. инсулин	С помощью инсулина способствует утилизации глюкозы тканями. В печени тормозит глюконеогенез и гликогенолиз. Вследствие этих воздействий снижает уровень сахара крови	сахарный диабет	гиперинсулинизм
	2. глюкагон (гипергликемический гликогенолитический фактор)	Глюкагон противодействует инсулину		
	3. липоканк (?)	Липоканк защищает печень от ожирения (липотроп)		

Название железы	Название выделяемого гормона	Главные функции железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
6. кора надпочечников	1. минералокортикоиды десоксикортикостерон альдостерон	Поддержание равновесия электролитов. Усиление задержки натрия, воды и усиление выделения кальция Катаболизм белков. (действие глюкокортикоидов)	аддисонова болезнь синдром Ватерхауз—Фридерихсена	синдром Кушинга кортикогени-тальный синдром преждевременное половое созревание (ложное преждевременное половое созревание) женский псевдогермафродитизм
	2. глюкокортикоиды, например: гидрокортизон	Увеличение содержания γ -глобулинов. Способствует иммунологическим процессам и неспецифической защите организма		
	3. андрогенные кетостероиды фолликулоидные (эстрогенные) и лютеоидные стероиды	Вирилизация. Усиливает рост волос у женщин на половых органах и на всем теле. Анаболический в отношении белков (андрогены)		
7. мозговой слой надпочечников	1. адреналин	Симпатикомиметическое действие. Адреналин на сосуды действует различными путями: уменьшает периферическое сопротивление, расширяет венечные сосуды. Повышает только систолическое давление. Повышает уровень сахара крови путем усиления гликогенолиза. Усиливает окисление жиров, распад белков и потребление кислорода Суживает афферентные артериолы почек. Мобилизует АКТГ (только адреналин)	нет	пароксизмальная гипертония
	2. норадреналин (артеренол)	Норадреналин увеличивает периферическое сопротивление. Повышает и систолическое, и диастолическое давление Гипергликемизирующее действие его слабее, чем у адреналина		

Название железы	Название выделяемого гормона	Главные функции железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
8. хромофинные тельца	см. мозговой слой надпочечников	см. мозговой слой надпочечников	см. мозговой слой надпочечников	
9. фолликулы яичника	1. эстрон 2. эстриол 3. эстрадиол	Вызывает пролиферацию слизистой оболочки матки. Способствует регенерации эндометрия после менструации. Задерживает выработку фолликулостимулирующего гормона. Усиливает выработку лютеинизирующего гормона. Способствует ороговению влагалищного эпителия. Увеличивает ■ размере наружные половые органы. Развивает систему молочных ходов в грудной железе. Усиливает рост волос на лобке и ■ подмышечной впадине	овариальный агенез гипоэстринизм расстройства менструации евнухизм аменорея климакс	гиперэстринизм; расстройства менструации; аменорея; glandулярная кистозная гиперплазия mastitis fibrosa cystica
10. желтое тело	прогестерон (инактивный продукт его обмена веществ: прегнандиол)	Вызывает секреторные изменения слизистой оболочки матки. Способствует прикреплению яйцевой клетки. Уменьшает подвижность ■ мускулатуры матки. Развивает альвеолярную систему грудной железы. Поддерживает деятельность плаценты	гиперпрогестеронизм расстройства менструации	гиперпрогестеронизм corpus luetum persistens pseudocyesis (ложная беременность)

Название железы	Название выделяемого гормона	Главные функции железы	Гипофункциональные	Гиперфункциональные
			заболевания	
11. яичко	1. тестостерон 2. ингибин (?)	Сперматогенез. Развивает наружные половые органы, придаточные половые железы и вторичные половые признаки. Тестостерон является раздражителем выработки фолликулостимулирующего гормона или гормона передней доли, стимулирующего семенные каналцы (пролан-А), и тормозит выработку лютеинизирующего или стимулирующего интерстициальные клетки гормона. (Ингибин влияет на аденогипофиз противоположно.) Анаболичен в отношении белков. Способствует росту волос на половых органах и на всем теле. Побуждает рост бороды и усов и способствует их дальнейшему росту	евнухизм гиполейдизм гипофункция семенных каналцев синдром Клинефелтера климакс у мужчин	гипертестостеронизм опухоли со сверхвирилизацией преждевременное половое созревание
12. плацента	1. хориогонадотропин 2. эстроген 3. прогестерон 4. 17-кетостероид 5. кортикостероид (?) 6. АКТГ (?)	Орган питания и дыхания зародыша. Выводит продукты зародышевого катаболизма. Вырабатывает гормоны и ферменты, важные для организма матери и зародыша. Хориогонадотропин при ранней беременности способствует существованию и работе желтого тела	сниженная выработка хориогонадотропина или, при нормальном содержании его, сниженная выработка эстрогена и прогестерона приводит к аборту	поздняя токсемия беременности (гиперхориогонадотропизм, гипостринизм и гипогестеронизм) хорионэпителиома пузырный занос

следствий. Это требует более точных знаний основных процессов при оценке отдельных признаков.

Диагностике надо учиться сознательно и преподавать ее нужно на основании знания патологии. Прежде всего мы должны знать заболевание и потом диагностировать его.

1. АНАМНЕЗ

Выяснение анамнеза требует основательных знаний и большого опыта. Кроме этого, очень важно, чтобы врач сумел быстро расположить к себе больного. Решительное, но вместе с тем тактичное поведение нужно для того, чтобы больной откровенно рассказал нам все подробности своей жизни. Надо особенно подчеркнуть важное диагностическое значение хорошо собранного анамнеза. Поговорка: «хороший анамнез — уже половина диагноза» ни в одной из клинических дисциплин не оправдывает себя так, как в эндокринологии.

Анамнез состоит из индивидуальной, семейной и социальной частей.

а) *Индивидуальный анамнез.* Собираение индивидуального анамнеза должно начинаться с расспроса об актуальных жалобах больного. Трудно будет добиться доверия больной базедовой болезнью такому врачу, который у беспокойной, застенчивой больной первым делом станет расспрашивать про родителей или про первую менструацию. При письменной регистрации анамнеза можно придерживаться хронологического порядка, но расспрос должен прежде всего касаться актуальных жалоб больного.

Жалобы больных обычно бывают двоякими: субъективными и объективными. Среди субъективных жалоб чаще всего встречаются усталость, слабость. Так как большинство эндокринных больных жалуются на усталость и слабость, может сложиться мнение, что диагностическая ценность этих жалоб — невелика. Однако это не так. Имеются определенные типы утомляемости, которые имеют диагностическое значение. Упомянем здесь только о слабости четырехглавой мышцы у больных базедовой болезнью: больные, занятые домашним хозяйством, рассказывают, что они не в состоянии встать на стул. Можно говорить об адинамии больных аддисоновой болезнью, которая приспосабливает их к кровати. Усиление определенных эндокринных деятельностей сопровождается увеличением силы тела. Эти состояния, однако, регулярно сопровождаются уменьшением силы, если данная эндокринная функция начинает падать. Это наблюдается при болезни Кушинга, гигантизме, акромегалии и при гиперфункции коры надпочечников. Поэтому, в случае адинамии надо расспрашивать больных о том, не отмечали ли они у себя до появления слабости необычно крепкое состояние здоровья. Эндокринная функция вилочковой железы еще неясна. Накапливаются данные, доказывающие связь тяжелой миастении с вилочковой железой. При резко выраженной адинамии нельзя забывать об этом.

Головная боль — одна из самых частых жалоб со стороны больных, страдающих эндокринными заболеваниями. Мы обязаны дать время больному, чтобы он мог подробно рассказать о характере болей, их месте, времени появления, продолжительности, и никогда нельзя довольствоваться заявлением больных: «у меня мигрень». Надо подробно расспросить больных, постоянная ли у них головная боль или она возникает приступами. Головные боли,

наступающие приступами, могут указывать на более редкую, аллергическую форму гемикрании, и, как таковые, они связаны с гипоталамо-гипофизарной системой (гипофункция передней доли, Юлес, 1948, Юлес, Фёльди, Ромханьи и Саттари, 1952). Постоянная, нестерпимая головная боль указывает на ограниченный в пространстве процесс внутри черепа, прежде всего на опухоль и гидроцефалию. Обе могут привести к тяжелому нарушению невроэндокринной регуляции. Утренняя тупая головная боль характерна для гипотиреоза, а пульсирующая головная боль — для гипертиреоза. При головной боли, локализованной в глазной впадине, всегда надо думать об опухоли гипофиза. Стягивающая головная боль в предменструальном периоде указывает на гиперэстринизм, неопределенная, неинтенсивная головная боль с тошнотой — на гипооваризм. Само собой разумеется, что на основании типов головной боли нельзя поставить диагноз. Пульсирующая головная боль может говорить как о сифилисе, гипертензивной энцефалопатии, так и о гипертиреозе. В случае головной боли такого характера эндокринолог обязан искать другие отличительные признаки.

Кроме головной боли, эндокринные больные могут жаловаться и на *другие боли*. Очень часто обращают на себя внимание эндокринолога схваткообразные боли в животе при аддисоновой болезни или же при ее обострении. Больные с акромегалией, кроме головных болей, связанных с опухолью, могут жаловаться на тянущие боли в конечностях или на боли, соответствующие невралгии тройничного нерва. Больные с болезнью Кушинга жалуются на боль в спине, вследствие остеопороза, тогда как костные боли больных с генерализованным фиброзным остеитом могут быть связаны со спонтанными переломами.

Субъективные жалобы в связи с питанием часто повторяются в рассказах эндокринных больных. Потерю аппетита обычно сопровождает плохое самочувствие, но *полная потеря аппетита* с крайним исхуданием больного возбуждает подозрение на гипофизарную кахексию. Некоторые процессы, связанные с дизэнцефалитом, недостаточностью коры надпочечников, сопровождаются выраженной потерей аппетита. *Патологическая обжорливость* характерна для больных с повреждением серого бугра, гипертиреозом и сахарным диабетом. Чувство голода, особенно в отношении сахара, сопровождает гипогликемические состояния.

Патологические процессы гипоталамо-гипофизарной системы часто сопровождаются и нарушением водного обмена, в связи с которым больные жалуются на *жажду* или же на *отсутствие жажды*. Нестерпимая жажда характерна для сахарного диабета. Общеизвестна жажда больных с сахарным диабетом, особенно если они выделяют большое количество сахара. Множественная миелома также сопровождается спонтанными переломами, но если одновременно со спонтанными переломами у больного имеется жажда и выделяется большое количество разведенной мочи, тогда возникает подозрение на вторичный гиперпаратиреоз. Отсутствие жажды наблюдается при болезни Симмондса или при чрезвычайно редкой гиперфункции задней доли гипофиза.

Роль тироксинной системы в регуляции процессов сгорания в организме объясняет возникновение *расстройств ощущения температуры* в связи с заболеваниями этой системы, о которых больные рассказывают по-разному. Больным с гипертиреозом всегда жарко, а больным с гипотиреозом всегда холодно. Страдающие болезнью Симмондса и аддисоновой болезнью также

всегда жалуются на холод. Патологическое ощущение тепла при приливе крови часто вызывает жалобы женщин даже спустя несколько лет после климакса. Озноб без лихорадки, связанный с патологическими процессами, имеющими место вблизи гипоталамического терморегулирующего центра, был назван нами «ангиной вазомоторного центра» (Юлес, 1937, 1947).

Нарушения сна очень часто наблюдаются при заболеваниях гипоталамического происхождения, когда патологическая сонливость также имеет место, как и бессонница. Больные базедовой болезнью часто страдают бессонницей.

Гипоталамические опухоли, далее, опухоли гипофиза, растущие из турецкого седла, а также внутричерепные кровоизлияния путем повреждения соответствующих черепных нервов и мозговых трактов могут привести к различного рода *расстройствам чувств*. У больных акромегалией сужение отверстий основания черепа могут привести к потере обоняния и вызвать глухоту.

Объективные жалобы составляют большую часть жалоб со стороны больных с эндокринными заболеваниями. Большинство этих жалоб относится к изменению внешнего облика больных. Быстрый *рост* указывает на эозинофильную аденому передней доли гипофиза, *задержка роста* говорит о хромофобной аденоме или о краниофарингеме. Если больной жалуется на то, что его *рост продолжается за пределами обычного периода роста*, мы думаем о гипогонадизме, тогда как при *преждевременном прекращении роста* мы подозреваем гипергонадизм или гиперфункцию коры надпочечников. Больные быстро замечают патологическое удлинение конечностей или увеличение окружности черепа, потому что ботинки, перчатки и головные уборы становятся им малы. Такого рода жалобы сами по себе могут решить диагноз акромегалии. Часто больные жалуются на *увеличение окружности шеи*, что обращает внимание врача на болезни щитовидной железы. *Пучеглазие* обычно раньше всех замечают родственники больного. То же самое относится к *огрубению черт лица*, на которое, в первую очередь, жалуются родственники. Огрубение черт лица — общеизвестный признак акромегалии и всех тех физиологических состояний, которые сопровождаются гиперфункцией передней доли гипофиза. Акромегалоидные изменения во время беременности и климакса известны лучше, чем огрубение черт лица у девушек-подростков, из-за которых многие родители испуганно обращаются к врачу.

Бросается в глаза частота жалоб на *изменение веса тела*. Более подробная оценка их дается в связи с осмотром больных. Здесь мы коснемся лишь того, что ожирение развивается в различных направлениях, поэтому и жалобы больных могут быть самые разнообразные. Чувство неполноценности из-за косметического недостатка делает их замкнутыми, нелюдимыми и воздержанными в половом отношении. Другая часть жалоб связана с физическими последствиями тучности. Рано начинают жаловаться на утомляемость и одышку. Чувствуют напряжение кожи, метеоризм вдобавок к ожирению живота поднимает диафрагму, вызывая чувство беспокойства в области сердца. Неполноценный, вследствие ожирения, уход за кожей способствует возникновению различного рода инфекций и является источником многих жалоб.

Особенно много женщин страдают от *ожирения, локализованного на отдельных частях тела* (грудные железы, ягодичная область).

Жалобы на ожирение направляют внимание эндокринолога на нарушения невроэндокринной регуляции: на нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы, тироксинной системы и гонадов. Подчеркиваем, однако, что вряд ли имеется такая часть невроэндокринной системы, которая не играла бы роли в обмене жиров.

Жалобы на *исхудание* могут являться ценными в диагностике определенных эндокринных заболеваний. *Помимо степени исхудания мы должны обратить внимание и на его темп.* Выраженное быстрое исхудание говорит о гипертиреозе, в то время как выраженное, но медленное исхудание указывает на болезнь Симмондса. Если больная жалуется на атрофию грудных желез, то в первую очередь мы обязаны думать о возможности вирилизирующей опухоли.

Изменения внешнего покрова скоро замечаются больными, которые в связи с этим обращаются к врачу-специалисту. Этот врач-специалист—обычно дерматолог, но всякий хорошо образованный врач должен знать, что если у больного кожа имеет коричневатый оттенок, то надо думать о возможной недостаточности коры надпочечников. Возможность эндокринной связи маточных пятен обычно затрагивается самими больными. То же самое касается депигментированных участков кожи, окаймленных коричневыми участками. Если больная жалуется на нарастающую в последнее время бледность, мы на равных основаниях можем думать как о расстройстве менструального цикла с патологическим генитальным кровотечением, так и о микседеме, болезни Симмондса и аддисоновой болезни.

Больные с базедовой болезнью нередко обращаются к врачу из-за потения ладоней и подмышечной впадины. В случае подобных жалоб эндокринолог, исключая возможность туберкулеза, не может не считаться с возможностью поражения диэнцефалона. Если же больные жалуются на сухость кожи, эндокринолог прежде всего думает о микседеме.

Если больные жалуются на *«нечистую кожу»*, мы всегда должны думать, не скрывается ли за этим эндокринное заболевание. Гиперфункция передней доли гипофиза, точнее базофильных клеток, часто сопровождается гиперфункцией сальных желез, что путем закупорки пор приводит к возникновению акнэ. Всем известно множество прыщиков на коже лица девушек во время полового созревания, страдающих гипооваризмом. В случае фурункулеза сам больной может заподозрить возможность сахарного диабета.

Изменения роговых образований внешнего покрова часто причиняют жалобы больным. *Аномалии роста волос* могут более непосредственно указывать, но не исключительно, на нарушение адreno-кортикотропной системы. Прежде всего возбуждает подозрение на гиперфункцию коры надпочечников усиленный рост волос у женщин в тех местах, где волосы при нормальных условиях не растут, а также плешивость. Жалобы на гнездное выпадение волос заставляют больных обращаться к дерматологу, который, в настоящее время все чаще, направляет их к эндокринологу с целью выяснения возможного эндокринного заболевания. Открытие гипофункции передней доли гипофиза, скрывающейся за гнездной плешивостью, привело к новому методу лечения плешивости (Юлес, Саттари и Рев, 1952). У больных, обращающихся к врачу по поводу раннего поседения, опытный глаз врача часто находит признаки гипертиреоза.

Отчасти сами больные, отчасти их родственники рассказывают о тех изменениях, которые наблюдаются в поведении больного за последнее время.

Нервность, беспокойство, необоснованный плач часто создают невыносимое положение для самого больного или его окружающих. Врач, встречаясь с такими жалобами, предполагает гипертиреоз. Но он обязан знать, что любое изменение психики может возникнуть на эндокринной почве. Отсутствие инициативы обращает внимание врача на гипотиреоз, в то время как чрезмерная активность больных указывает на возможность гипертиреоза или гиперфункции коры надпочечников. Возбужденное состояние перед менструацией связано с гиперэстринизмом. Изменение психики у женщин в сторону большей инициативы, сварливости вызывает у врача мысль о гиперфункции надпочечников, а также синдроме Морганьи (Холло и Юлес, 1954; Юлес, Холло, Йеллинек и Синаи, 1955), хотя, по нашему мнению, изменение социального положения женщин в скором времени, безусловно, уменьшит диагностическое значение этого симптома.

Часть жалоб в связи с поведением относится к изменению двигательных реакций организма. Больные с гипертиреозом не находят себе места. Больные с гипотиреозом жалуются на вялость.

Половая жизнь, и в особенности циклическая половая деятельность женского организма, требует очень точной корреляции невроэндокринной системы. Так как в регуляции участвуют многие органы, нарушения могут возникнуть с разных сторон. Поэтому в связи с невроэндокринными заболеваниями рано наступают расстройства менструального цикла, вызывая у больных много жалоб. Среди жалоб часто повторяются: прилив крови, возбужденное состояние, уменьшение либидо или же, наоборот, его усиление, невозможность зачатия, массивное или небольшое, редкое или частое и болезненное менструальное кровотечение.

Мужчины жалуются на импотенцию различной формы и различной степени выраженности. Об анамнезе половой жизни мы будем подробнее говорить в связи с анамнезом развития постнатальной жизни.

Нарушения эндокринной регуляции проявляются в изменении работы различных систем органов. Изменяются кровообращение, дыхание, пищеварение и выделения, вызывая самые разнообразные жалобы. Перечислить или классифицировать их почти невозможно, но и не нужно. Эндокринолог обязан знать, что за некоторыми «терапевтическими жалобами» надо искать эндокринные расстройства. Надо знать, что поносы вызываются не только дизентерией или гастроэнтеритом, а могут быть также вызваны базедовой болезнью. Запор может быть связан не только с неправильным питанием или нервными факторами, но и с микседемой. Надо знать, что обильное выделение мочи не всегда представляет собой компенсаторную полиурию, сопровождающую почечное заболевание, оно может означать сахарный или несхарный диабет.

Жалобы больных дают определенное направление врачебному мышлению, которое сначала разветвляется в нескольких направлениях, ибо больные жалуются беспорядочно, путают существенное с несущественным. Задача врача заключается в том, чтобы найти в жалобах существенное и отбросить несущественное. Чтобы не ошибаться в этой основной диагностической работе, врач должен терпеливо выслушивать рассказы больных. С другой стороны, собирание анамнеза представляет собой не только пассивное выслушивание жалоб больных, но и направление жалоб от несущественного в сторону существенного. Естественно, что больные иногда умалчивают о многих таких жалобах, важности которых они не понимают или просто не

хотят о них рассказывать. Обязанность врача при собирании анамнеза заключается в задавании таких вопросов, которые помогают выяснить заболевание. Нельзя, чтобы вопросы носили характер «перекрестного допроса». Задача заключается не в том, чтобы осаждать больных вопросами, а в том, чтобы расположить их к себе, и тогда они под нашим руководством сами расскажут о себе. Особенно это важно при расспросе больных о нарушениях половой жизни.

Очень важно установить, когда начались жалобы больного и в каком порядке в дальнейшем возникали новые жалобы. Мы должны всеми силами стараться достичь этой цели.

Предыдущие заболевания могут играть важную роль в возникновении заболеваний, основанных на невроэндокринных нарушениях. После выяснения существующих жалоб мы должны интересоваться предшествовавшими заболеваниями. Целый ряд заболеваний воспалительного характера, касающихся центральной нервной системы или эндокринных желез, может стать причиной эндокринных расстройств, это особенно касается заболеваний, присоединяющихся к дизэнцефалитам, главные признаки которых связаны с нарушением работы гипоталамо-гипофизарной системы. Многие чрезмерно выраженные формы ожирений, патологическое исхудание, нарушения водного обмена, задержка физического и умственного развития могут быть связаны с предшествующим дизэнцефалитом. Гумма или бугорок могут разрушать переднюю долю гипофиза и этим путем вызвать болезнь Симмондса; классическая форма аддисоновой болезни — часто туберкулезное поражение надпочечников. Микседема может быть последствием предшествовавшего воспаления щитовидной железы. Стерильность может оказаться остатком гонорейного орхита. Эндокринотропность вируса паротита общеизвестна, и это обычно доброкачественное детское инфекционное заболевание может в будущем привести к неспособности оплодотворения.

Опухолевые заболевания, выявленные при собирании анамнеза, могут быть связаны с эндокринным заболеванием, причиняющим настоящие жалобы больному. Например, метастаз злокачественной опухоли разрушает какую-нибудь эндокринную железу или повреждает соответствующую часть центральной нервной системы. Но имеется и другого характера связь между эндокринными заболеваниями и образованием опухолей, ибо мы знаем, что патологическая эндокринная деятельность может дать начало образованию опухолей. Так, например, гиперэстринизм вследствие персистирующего фолликула может привести к возникновению *hyperoestrinismus mastitis fibrosa cystica*, значит — к преканцерозному состоянию. Связь персистирующего желтого тела с образованием миом подтверждается несколькими авторами. Надо обратить особое внимание на гинекологические операции, проведенные ранее. На основании наших опытов, экспериментальных и литературных данных, мы предполагаем, что *аллергические заболевания* сопровождаются гипофункцией передней доли гипофиза. В связи с этим мы считаем важным интересоваться в случае любых эндокринных заболеваний предыдущими или настоящими аллергическими признаками (астма, экзема, крапивница, вазомоторный ринит, гемикрания, эпилепсия). Аллергические проявления в определенных случаях могут говорить о гипофункции передней доли или гипадрении.

Связь эндокринопатий с различными системами органов осуществляется всегда в двух направлениях: эндокринные заболевания могут вызвать изменения со стороны соответствующих систем органов, с другой стороны, забо-

левания систем органов могут нарушать функции невроэндокринной системы. Расстройство кровообращения вредно влияет на центральную нервную систему и эндокринные железы. Застой при недостаточности кровообращения, артериосклероз нарушают кислородное снабжение клеток всех органов. Центральная нервная система является особенно чувствительной к гипоксемическим состояниям, что может лежать в основе центрального происхождения эндокринопатий. Болезнь Симмондса часто возникает после родов с обильными кровотечениями. В случае тяжелого шока, при острых, лихорадочных заболеваниях всегда надо помнить о возможности апоплексии надпочечников.

Травмы отдельных эндокринных желез, но в большей части центральной нервной системы, могут привести к эндокринным нарушениям (Юлес, 1952). Многие авторы указывают на связь психических и физических травм и базедовой болезни (Шерешевский, Цондек и другие). То, что болезнь Симмондса может возникнуть под влиянием психической травмы, подтверждается нашим случаем и данными вскрытия. Иногда травмы центральной нервной системы причиняют глубокие изменения в жировом обмене. Это подтверждается и экспериментальными данными, и наблюдениями над повреждениями черепа (Маделунг, 1904; Пурье, 1936; Штурм и сотр., 1942; Крюков и сотр., 1951). Давно известно, что несладкий диабет связан с повреждениями мозга (Клод Бернар, 1854; Ашнер, 1909; Укко, 1923; Алексеев-Бергманн, Балашкина, 1951; Ланецкая, 1951). Менее известна связь между травмой и сахарным диабетом. Здесь ссылаемся только на наблюдение Шапера (1873), которое равнозначно наблюдению укола Клод Бернара. В приведенном им случае повреждение (колотая рана) через глазницу дошло вплоть до левого края продолговатого мозга. Больной спустя три с половиной месяца умер от тяжелого диабета.

Обычно сами больные указывают на связь случившейся травмы с имеющейся эндокринной болезнью. Взаимосвязь травмы и эндокринных заболеваний, однако, никогда не является столь наглядной, как хирургические последствия травмы. Это особенно касается отдаленных последствий травм головного мозга. Поэтому при эндокринном страдании никогда нельзя упускать из виду возможность предыдущих психических или физических травм в анамнезе больного.

Естественно, что врач не задает вопросы в отношении всех возможных заболеваний и его расспрос касается лишь тех, которые могут быть связаны с актуальными жалобами больного. Расспрос особенно касается заболеваний пищеварительного тракта в том случае, если подозрение эндокринолога, на основании рассказа больного, падает на возможность гипадении. Обычная постановка вопроса: «какие заболевания вы перенесли в прошлом?» по нашему мнению, недостаточна. Память часто изменяет больным, особенно, если это касается несущественных, по их мнению, вещей. Вопросы, относящиеся к жалобам, облегчают получение данных от больных и диагноз врачу.

Известно, какую роль играет регулярное питание в поддержании нормальных физиологических функций. Поэтому понятно, что эндокринопатии могут быть связаны с длительными периодами голодания или авитаминозами. При удовлетворительном питании вследствие неблагоприятных условий для всасывания организм может попасть в состояние авитаминоза и обеднения некоторыми ионами, тогда может развиваться состояние, повторяющее эндокринное заболевание. При жалобах на тетанию надо интересоваться «хроническими запорами» (Хетеньи, 1938)!

Расспрос должен распространяться и на прием больными лекарственных препаратов, ибо имеются лекарственные препараты, вызывающие зоб и экзофтальм (тиоцианаты, резорцин и парааминосалициловая кислота). Неправильное применение половых гормонов может привести к расстройствам менструального цикла.

Всегда надо интересоваться профессией больного! Нельзя удовлетворяться тем, что наш больной — заводской рабочий. Женщины, работающие на некоторых химических предприятиях (например, смолоперерабатывающие предприятия), часто страдают от нарушений менструального цикла. У людей, находящихся в условиях микротравматизации (например, постоянные потрясения), может развиваться гипоталамический синдром (см. специальную часть).

После окончания расспроса насчет предыдущих заболеваний мы переходим к той части собирания анамнеза, которая уже существенно отличается от обычного способа собирания анамнеза, применяемого в диагностике внутренних болезней: нашими вопросами мы шаг за шагом прослеживаем *развитие постнатальной жизни* больного. Постараемся тщательно узнать у самого больного или у его родителей все, что касается его *физического развития*. Выясним *вес и длину при рождении*. Диагноз некоторых нарушений развития может решаться с помощью одного такого вопроса: если гигантского роста больной родился большим ребенком, тогда речь идет о спорадическом гигантском росте, значит он, собственно говоря, и не болен; если же он родился с нормальным весом и только позже стал быстро развиваться, он — гипофизарный гигант: значит, болен. То же самое относится к людям карликового роста. Чрезмерно большой вес при рождении, в соответствующем случае, говорит о гипотиреозе (а также о гипотиреозе матери). В других случаях на основании большого веса ребенка можно заподозрить диабет или предшествующее диабету состояние матери. Мы интересуемся тем, не поздно ли закрывались *роднички* у больного. На такой вопрос мать обычно дает точный ответ. Выясним, когда прорезались *первые зубы*, когда начал *стоять, ходить*, когда начали *выпадать молочные зубы* и какими *вообще у него были зубы*. Хотя физическое развитие в постнатальной жизни требует совершенной невроэндокринной организации, на переднем плане стоят гипоталамо-гипофизарная система и тиреотропная-тироксинная система, так что при различных нарушениях физического развития мы должны искать неправильность функции этих систем.

Мы интересуемся *быстротой роста* ребенка. Хотя в невроэндокринной регуляции роста под руководством центральной нервной системы участвуют все железы внутренней секреции, все же несомненно решающую роль играет гипоталамо-гипофизарная система. Быстрый темп роста говорит о гиперфункции передней доли гипофиза. Задержка роста, наоборот, говорит о гипофункции гипофиза и щитовидной железы.

Отсутствие контроля над сфинктерами мочевого пузыря и прямой кишки является характерной особенностью раннего детского возраста. Ночное недержание мочи при нормальных условиях прекращается к концу 2-ого года постнатальной жизни. Если оно продолжается в более позднем детском возрасте, то кроме чисто психических или нервных факторов в этом могут играть роль и невроэндокринные причины. Нельзя забыть расспросить родителей и об этом! Мы сможем получить важные данные относительно гипофункции гипоталамо-гипофизарной и тиреотропной-тироксинной систем.

По нашим наблюдениям, дети, страдающие от адипозогенитальной дистрофии, долгое время неспособны держать мочу ночью. Запоры в грудном возрасте обращают внимание врача на возможность гипотиреоза.

При собирании анамнеза следует тщательно выяснить умственное развитие больного (ментальное развитие). Мы интересуемся у родственников больного относительно появления первых признаков интеллекта. Когда больной начал говорить: в нормальное время или поздно. В последнем случае предполагаем нарушение тиреоидной деятельности. Относительно умственного развития можно делать выводы на основании успеваемости в школе. Нельзя пренебрегать теми замечаниями родителей, которые имеются в их ответах на такой вопрос: «понятливый, но ленив» или «учиться он мог бы легко, но невнимателен». Общая успеваемость не дает верной картины умственного развития ребенка, так как в случае слабой общей успеваемости он может отличаться в отношении отдельных предметов. Мы всегда должны интересоваться тем, что ребенок больше любит, играть или читать. Отсутствие способности концентрировать внимание часто встречается при адипозогенитальной дистрофии. Живой интеллект может говорить о гиперфункции передней доли гипофиза, а также о гиперфункции тиреоидной системы и коры надпочечников. Вялость говорит о тиреоидной гипофункции, игривость подтверждает возможность гипофункции передней доли гипофиза и щитовидной железы. Отсутствие инициативы также может подтвердить диагноз гипофункции гипофиза или щитовидной железы.

Чувство коллектива рано проявляется у ребенка. Ребенок 3—4 лет, с уравновешенной психикой и невроэндокринной системой, легко приобщается к первому коллективу вне семьи: к коллективу яслей и детских садов. Некоторые заболевания гипоталамуса (опухоли, воспалительные процессы) сопровождаются отсутствием социального чувства. При отсутствии чувства коллектива мы вправе думать кроме заболеваний гипоталамо-гипофизарной системы и о гипофункции щитовидной железы.

При собирании анамнеза мы обращаем особое внимание на половое развитие данного индивидуума. Половое развитие в первую очередь связано с нормальной гипоталамо-гипофизарной системой и во вторую — с половыми железами. Задержка полового развития у мальчика рано замечается родителями, ибо яички доступны зрению и ощупыванию. Особенно рано бросается в глаза пустота мошонки одной или обеих сторон. Задержка полового развития девочек замечается позже, когда девушка, достигая периода полового созревания, не менструирует. В рассказе родителей встречаются довольно редко жалобы на признаки преждевременного полового созревания у ребенка, но если они имеются, их можно считать достоверными. В этих случаях мы предполагаем опухоль надпочечников, гипофизарный базофилизм и опухоль шишковидной железы. Наиболее частой причиной замедленного полового созревания является нарушение работы гипофизарно-гипоталамической системы. Первичная гипоплазия или аплазия половых желез нередко является причиной возникновения заболевания. Вполне естественно, что данные анамнеза лишь возбуждают подозрения, которые подтверждаются или отвергаются тщательно проведенными исследованиями.

Изумительно точными индикаторами половой деятельности являются менструация и способность к оплодотворению у женщин, достигших половой зрелости. С большим вниманием необходимо выслушать рассказы женщин об этом и соответствующими вопросами надо стараться выяснить характер

нарушения цикла. Эти данные дают более достоверные сведения, нежели анализ гормональных уровней. Когда начались менструации, через какие интервалы они чередуются, сколько дней длится кровотечение, насколько оно обильно, имеются ли сгустки запекшейся крови (крошковатое кровотечение), сопровождается ли менструация болями, изменился ли характер менструаций? — все эти вопросы могут иметь решающее значение в дифференциальной диагностике эндокринных нарушений. *Оценка полученных ответов представляет собой не гинекологическую, а эндокринологическую задачу.* Эндокринолог обязан знать, что пониженное менструальное кровотечение не всегда означает овариальную гипопункцию, также как усиленное кровотечение еще не равнозначно признакам гиперэстринизма.

Деятельность яичников проявляется не только одними менструациями; кроме слизистой оболочки матки эстрин оказывает воздействие и на влагалище, и на грудные железы. Поэтому недостаточно ограничиваться одними вопросами относительно менструального цикла. Эндокринолог обязан спросить свою больную, нет ли у нее белей, не набухают ли грудные железы, не болезненны ли они и если так, как болезненность связана во времени с появлением месячных. Если больные жалуются на бели и набухание грудных желез с одновременным удлинением периодов, то почти уверенно можно поставить диагноз гиперэстринизма.

Распрос в отношении *либидо* требует тактичного подхода со стороны врача. Если врач сумеет говорить на языке больного, он сможет получать важные данные как в отношении диагноза, так и в отношении стадии заболевания. Если у женщины с нормальной до определенного момента менструацией вдруг прекращается менструальное кровотечение, но либидо ее не уменьшается и даже, наоборот, усиливается, весьма возможно, что у нее — гиперэстринизм. Аменоррея, с одновременным угасанием либидо, обращает внимание на гипогонадизм. В таком случае только тщательное исследование может дать ответ на вопрос, идет ли речь о первичной овариальной гипопункции или о первичной гипопункции передней доли гипофиза, или же имеется возможность отклонения соотношения андрогенов-эстрогенов в сторону андрогенов, т. е. не идет ли речь о вирилизме. При болезни Кушинга рано возникает аменоррея. Сначала причиной аменорреи является перевес пролана-А, вызванный гиперфункцией базофильных клеток. В таком состоянии больные продолжают нормальную половую жизнь и могут забеременеть, как подтверждает это и наше наблюдение. Однако в более поздней стадии аменоррея у больных болезнью Кушинга является уже последствием перенапряжения деятельности базофильных клеток и, следовательно, гипогормонального происхождения. Это состояние характеризуется прекращением либидо точно так же, как анализом уровня пролана и эстрина в моче.

Неспособность к оплодотворению, частые спонтанные выкидыши, преждевременные роды, переносенная беременность и большой плод, — все это имеет диагностическое значение. Нельзя забывать и о том, что причиной стерильности могут быть превентивные меры со стороны супругов, а поэтому мы должны задавать вопросы и в этом направлении. В случае действительной стерильности всегда надо думать о возможной неполноценности со стороны мужчины. Учтем еще, что в анамнезе женщин с болезнью Симмондса часто встречаются тяжелые роды и беременности с тяжелыми осложнениями послеродового периода, и нам станет ясной необходимость дополнения анамнеза и в этом направлении.

Климактерический период, означающий конец половой полноценности женщин, обычно выдвигает перед эндокринологом множество спонтанных жалоб. Способ изложения жалоб, да и количество их во многом зависит от индивидуальной реактивности больных. Опыт и тактичность врача может значительно облегчить положение больных, часто находящихся в состоянии депрессии. Неправильно поступает тот эндокринолог, который довольствуется выяснением лишь числа приливов крови. Гиперфункция передней доли гипофиза в климактерическом периоде может привести к таким нарушениям общего равновесия в организме, соматические и психические последствия которых требуют выяснения ряда вопросов. Вопросы нужны не столько для постановки диагноза климакса, сколько для точного определения последующих нарушений общего равновесия и для назначения правильного лечения.

Восстанавливая нашими вопросами половое развитие в период постнатальной жизни, нельзя упускать из виду то обстоятельство, что *либидо*, определяющее половую жизнь, *может идти в неправильном направлении* или по неврогормональным причинам, или по чисто кортикальным. За склонностью к людям одинакового пола часто скрываются тяжелые гормональные нарушения, которые нередко связаны со злокачественными, в гормональном отношении гиперфункционирующими, опухолями. Правильное собиранье анамнеза часто способствует выяснению таких заболеваний и тем самым может спасти жизнь больного.

Половое развитие мужчин несколько отличается от полового развития женщин. Позднее наступает половая зрелость, в половой жизни мужчин нет цикличности; период половой инволюции начинается позже и, в отличие от женщин, постепенно достигает полного угасания. Расстройство половой жизни мужчин характеризуется уменьшением или полным прекращением потенции. В случае такого рода жалоб, кроме пониженной функции половых желез и передней доли гипофиза, можно думать и об опухоли гипоталамуса, а также о сахарном диабете. Позднее или преждевременное половое созревание обращают внимание на гипоталамус, переднюю долю гипофиза, шишковидную железу, яичко и на кору надпочечников. Некоторые авторы отрицают существование климакса у мужчин. Такой ошибочный взгляд основывается на незнании жизненных процессов. Проявление климакса у мужчин действительно отличается от климакса женщин, но он тоже имеет свою симптоматику, как и климакс женщин. Сам климактерический период еще не представляет собой заболевание, но он может перейти в него, если процессы, направленные на восстановление нарушенного равновесия недостаточны или, наоборот, чрезмерно выражены. Поэтому цель анамнеза заключается не только в выяснении постепенно наступающего гипогонадизма, основы климактерического периода, но и в выявлении признаков, следующих за или сопровождающих нарушенное состояние общего равновесия. Гипертрофия предстательной железы так же интересует нас, как и различные признаки неврастении или различные отклонения в половой жизни стареющего мужчины. Очень часто только лишь на основании одного анамнеза мы решаем вопрос лечения больного в климактерическом периоде. Всегда надо помнить правило: лечить надо больных с климактерическими жалобами, но не надо лечить климактерический период.

б) *Семейный анамнез*. Несомненно, что некоторые эндокринные нарушения часто повторяются у членов одной и той же семьи. Среди родителей

и родственников больных базедовой болезнью часто встречаются одноподобные больные. Очевидно, что по наследству передается не сама базедова болезнь, а передается та чувствительность центральной нервной системы и тиреотропно-тироксинной системы, которая при равных условиях воздействия внешних факторов способствует возникновению гипертиреоза. Частое повторение одного и того же заболевания у различных членов одной семьи, означает лишь «семейность», но не безоговорочно «наследственность». В области эндемического зоба наличие больных в рамках одной семьи еще не является признаком наследственного характера зоба. Тот факт, что с помощью йодированной поваренной соли сумели снизить заболеваемость зобом ниже 1% в области эндемического зоба, доказывает, что игнорировать роль фактора внешней среды нельзя ни в коем случае даже и в этиологии эндокринных заболеваний, кажущихся наследственными.

В диагностике ожирения данные семейного анамнеза очень важны. Прогноз и лечение во многом зависят от того, имеются ли другие тучные члены данной семьи. Проблема осложняется еще тем, что между эндогенными и эндокринными ожирениями нет резкой границы. То обстоятельство, что наследственный фактор в большинстве случаев не предопределяет направление нарушения общего равновесия, приводит к тому результату, что в одной семье мы находим не *только* гигантов или *только* карликов, не *только* тучных или *только* худых, а имеются и те, и другие. При собирании анамнеза мы должны в одинаковой степени интересоваться гиперфункциональными и гиподисфункциональными заболеваниями.

В образовании некоторых эндокринных заболеваний решающую роль может играть то обстоятельство, на каком этапе развития начинает воздействовать фактор, вызывающий нарушение равновесия. Кортикогенитальный синдром надпочечникового происхождения, форма преждевременного полового созревания и женский псевдогермафродитизм по своему происхождению тождественные заболевания, в образовании которых наследственный фактор играет определенную роль. По нашему собственному наблюдению, у одной больной псевдогермафродитизмом младшая сестра также страдала этим заболеванием и одна тетя по материнской линии десятилетиями жила совместно с одной женщиной. Недостаточно, однако, при выяснении семейного анамнеза интересоваться только одним псевдогермафродитизмом. Следует установить, не встречалось ли в семье преждевременное половое созревание или гирсутизм у женщин. В связи с гирсутизмом надо указать на то, что семейный анамнез, с одной стороны, может пролить свет на эндокринное нарушение и, с другой стороны, подтвердить семейный характер гирсутизма, доказывая этим, что женщина с гирсутизмом — здорова. Коричневая пигментация не обязательно означает аддисонову болезнь, она может быть связана с расой (испанец, цыган). С другой стороны, аддисонова болезнь чаще встречается у людей коричневой кожи.

В каждом конкретном случае при выяснении семейного анамнеза заданные специальные вопросы всегда зависят от актуальных жалоб больного и от наших впечатлений о нем. В каждом случае мы обязаны интересоваться теми эндокринными заболеваниями и нарушениями обмена веществ (например: диабет), которые встречались в семье. Надо выяснить, не встречались ли у отдельных членов семьи астма, крапивница или другие аллергические заболевания. Число повторных беременностей неодинаково оценивается с точки зрения матери или ребенка: повторная беременность говорит о полно-

ценности невроэндокринной системы матери, в то время как с точки зрения последнего ребенка они могут означать состояние перенапряжения невроэндокринной системы матери. Инфекционное заболевание матери во время беременности может отражаться на эндокринной системе зародыша.

Семейный анамнез должен касаться и хронических инфекционных заболеваний родителей. Туберкулез родителей может говорить об аддисоновой болезни. Частые выкидыши в анамнезе матери могут направить наше внимание на врожденный сифилис у больной. Нарушения нервной системы родителей часто передаются по наследству и могут привести к расстройствам невроэндокринной регуляции потомков.

в) *Социальный анамнез.* Мы видели, что врожденная слабость или чувствительность невроэндокринной системы не обязательно ведет к возникновению эндокринных заболеваний.

Физические раздражители внешней среды, по мнению некоторых авторов, достигают человека как индивидуума, и тем самым они отделяют индивидуальные воздействия от социальных влияний. Разграничение этих двух типов раздражений в корне ошибочно. Человек с момента своего рождения живет в меньших или больших коллективах, которые воздействуют на его центральную нервную систему множеством физических и психических раздражений, вначале — большей частью на вегетативные центры, но позже — на кору головного мозга и через нее на эндокринную систему. Эти воздействия направляют его обмен веществ по нормальному или патологическому направлению, формируют его внешний облик, развивают психику, словом, создают все то, что называется конституцией. Замкнутый, но сильный коллектив семьи сменяется коллективом яслей, детских садов и школ. И когда человек как «самостоятельный» индивидуум вступает в жизнь, он становится членом большого коллектива, членом общества.

Если внешние раздражения рассматриваются с этой точки зрения, тогда становится ясным, что такие типично индивидуальные раздражения, как, например, питание, в конечном итоге зависят от социальных условий, от экономики (личной и общественной) и национальных привычек. Свет влияет на эндокринную систему, и его количество зависит от жилищных условий. Война подвергает население хроническому холоду и голоданию. Алкоголизм до некоторой степени также зависит от социальных условий.

Литература

- Алексеев-Бергман: цит.: Баранов, В. Г., Современные проблемы эндокринологии в свете учения И. П. Павлова. Тер. Арх. 23, 1, 3 (1951)
Aschner, B., Physiologie der Hypophyse. Hdb. Inn. Sekr. II. 227 (Leipzig, 1929) цит.: Veil — Sturm 61 (1942).
Балашкина, В. Л., Труды физиол. научно-иссл. ин-та ЛГУ. 17, 61 (1936); цит.: Баранов, В. Г., Современные проблемы эндокринологии в свете учения И. П. Павлова. Тер. Арх. 23, 1, 3 (1951).
Bernard, C., Leçons de Physiol. expérimentale. 347 (1854/55). цит.: Veil, W.H. — Sturm, A., Die Pathologie des Stammhirns. Gustav Fischer, Jena 1942.
Фридберг, Д. Й., Эндокринные синдромы после физической травмы. Клини. Мед. 29, 7, 4 (1951).
Hetényi, G., Über Störungen der Kalkresorption und Auftreten von Tetanie im Laufe des chronischen Dünndarmkatarrhs. Klin. Wschr. 17, 506 (1938).

- Holló, I. — Julesz, M. — Erdélyi J., A Morgagni syndroma (Синдром Морганьи). Magy. Belorv. Arch. 7, 65 (1954).
- Julesz, M., Ein merkwürdiger Fall von Erregung des Vasomotorenzentrums. Klin. Wschr. 16, 1548 (1937).
- Julesz, M., A vasomotor centrum anginájának újabb esete (Новый случай ангины вазомоторных центров). Orv. Lapja 3, 2236 (1947).
- Julesz, M., A hypothalamus-hypophysis rendszer belgyógyászati vonatkozásai (Отношение гипоталамо-гипофизарной системы к внутренним болезням). Orv. Lapja 4, 913 (1948).
- Julesz, M., A trauma és a neuroendokrin betegségek közötti összefüggés (Взаимосвязь между травмой и невроэндокринными заболеваниями). M. T. A. Orvosi Tud. Osztály Közl. 3, 527 (1952).
- Julesz, M. — Földi, M. — Romhányi, Gy. — Szatmári, É., Castratio hatása a Masugi nephitisre (Влияние кастрации на нефрит Масуджи). Orv. Hetil. 93, 1160 (1952).
- Julesz, M. — Szatmári, É. — Rév, J., Alopecia areata kezelése ammoniumchloriddal (Лечение alopecia areata нашатырем). Orv. Hetil. 93, 1121 (1952).
- Julesz, M. — Winkler, E., Die Wirkung von Aneurin auf die Hypophyse geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen. Schweiz. Med. Wschr. 82, 946 (1952).
- Julesz, M. — Holló, I. — Jellinek, H. — Szinay, Gy., Morgagni syndroma (Синдром Морганьи). II. Közl. Magyar Belorv. Arch. 8, 58 (1955).
- Ланецкая, Л. С., К вопросу о клинике, патогенезе и лечении несахарного диабета. Клини. Мед. 29, 5, 73 (1951).
- Лурье, Труды терапевтической клиники. III. 295. Горький 1935.
- Madelung, Über Verletzung der Hypophysis. реферат Zbl. Chir. 31, 29 (1904).
- Schaper, J., Ein Fall von Diabetes mellitus, entstanden durch Trauma. Inaug. Diss. Göttingen 1873.
- Шерешевский, Н. А., Клиническая эндокринология. Медгиз, Москва 1946; цит.: Фридберг, Д. Й., Эндокринные синдромы после физической травмы. Клини. Мед. 29, 7, 24 (1951).
- Ucko, H., Über den Einfluss des Nervensystems auf den Wasser- und Salzstoffwechsel. Z. exper. Med. 36 211 (1923).
- Veil, W. H. — Sturm, A., Die Pathologie des Stammhirns. Gustav Fischer, Jena 1942.
- Зондек: цит.: Фридберг, Д. Й., Эндокринные синдромы после физической травмы. Клини. Мед. 29, 7, 24 (1951).

2. ИССЛЕДОВАНИЕ БОЛЬНОГО

Из классических, физикальных методов обследования в невроэндокринологии на первом месте стоит осмотр — *inspectio* — больного.

Осмотр предшествует анамнезу. Взглянув на больного, еще не осматривая его, мы сможем обнаружить целый ряд таких признаков, которые могут быть решающими с точки зрения постановки диагноза.

Эндокринные нарушения изменяют внешнюю форму тела, его размеры, пропорции, вес, приводят к своеобразному распределению жировой подушки, вызывают особую пигментацию кожных покровов, изменяют очертания лица и, воздействуя на психомоторику, изменяют поведение больного. Все эти изменения могут быть настолько характерными, что действительно иногда достаточно одного взгляда для распознавания заболевания («диагноз с первого взгляда»).

Достаточно привести несколько примеров, чтобы продемонстрировать значение в эндокринологии диагноза с первого взгляда. Даже у одетого больного базедову болезнь легко распознать по пучеглазию и зобу. Люди, не имеющие медицинского образования, по этим признакам могут распознать болезнь. Эндокринолог, кроме этого, видит еще больше: беспокойный взгляд, несмотря на неподвижное выражение лица, блестящий лоб, седые волосы вопреки молодожавой внешности и то трудно описуемое, что называется психомотор-

ным беспокойством. Аддисонова болезнь выдает себя темно-коричневой окраской внешних покровов. С первого взгляда можно отличить гигантский или карликовый рост, акромегалию или гипогонадизм у длинноногого, безусого больного. Больного с болезнью Симмондса почти с уверенностью можно распознать по старческому, монголоидному выражению лица. Эндокринолог редко ошибается в «диагнозе с первого взгляда» у больных с микседемой, кретинизмом и адипозогенитальной дистрофией. Все эти диагнозы можно поставить у одетых больных. У раздетого больного множество тонких подробностей дополняют полученное раньше впечатление. Если у женщины с круглым лицом («Vollmondgesicht»), усами и бородой эндокринолог видит на коже живота свежие, широкие полосы, диагноз болезни Кушинга не вызывает сомнений. Распределение жировой подушки сразу бросается в глаза и направляет внимание эндокринолога в сторону некоторых эндокринных заболеваний.

«Диагноз с первого взгляда» чаще всего возможен лишь при полном развитии эндокринных заболеваний. Важнейшей задачей эндокринолога однако является распознавание ранних нарушений общего равновесия и распознавание стертых, неполно развернувшихся форм заболеваний. В диагностике этих форм искусство «диагноза с первого взгляда» все больше отодвигается на задний план, уступая место систематическим исследованиям, тщательно проведенным с помощью новейшего оборудования.

ОСМОТР БОЛЬНОГО

Осмотр следует проводить, раздев больного. Стыдливость больного не дает нам права проводить осмотр иным образом. В случае необходимости можно позволить больным раздеваться частично, закрывая уже осмотренные части тела.

Путем осмотра больного мы можем установить нормальность роста. Если рост значительно выше нормального, это — гигант, если же гораздо ниже, то карлик. Причин, вызывающих подобные состояния, очень много. И гигант и карлик могут быть здоровыми, но могут быть и больными. К заболеванию могли привести разные причины. Решение всех этих вопросов и определяет направление терапевтического воздействия, если оно необходимо, поэтому для диагноза недостаточно определения одного роста больного. При осмотре больных мы должны ориентироваться относительно пропорции отдельных частей тела, так как пропорции тела могут претерпеть изменения вследствие нарушения невроэндокринного равновесия. Пропорции тела по мере развития могут изменяться физиологически, и только зная эти изменения, мы вправе сделать выводы относительно наличия какого-либо заболевания. Ориентация «in crudo» уже недостаточна для решения последнего. Надо точно измерять длину тела и длину отдельных частей его, сравнивая их с полной длиной тела. Размеры должны сравниваться с размерами, полученными у людей различного возраста и пола. Мы обязаны знать, что размеры отдельных людей могут быть различными, но это не является патологическим, ибо они отличаются друг от друга конституционально. Следовательно, мы должны воспользоваться методами исследования *антропометрии*. Надо сказать, что в принципе эти методы представляют собой более тонкие и точные возможности осмотра.

Теоретические основы применения антропометрических методов исследования ■ невроэндокринной диагностике

Продольные размеры тела определяются прежде всего костным скелетом, поперечные размеры костным скелетом и мягкими частями. Правда, костная система подвергается изменению в течение всей жизни, но все же есть существенная разница в изменении костной системы молодого, развивающегося организма и половозрелого, остановившегося в росте организма. Последнее представляет собой «статические», возмещающие убыток костной системы изменения. Противоположно этому стоят «динамические» изменения костной системы растущего организма, в результате которых создаются размеры тела. Эти процессы связаны во времени с определенным возрастом и совершаются под руководством невроэндокринной регуляции. Поэтому на основании размеров тела и пропорции отдельных его частей можно сделать выводы о возрасте больного и о состоянии его невроэндокринной регуляции, больше того, при отклонении от нормы мы можем сделать выводы относительно нарушений развития больного или расстройства невроэндокринной регуляции.

В постнатальном развитии костей важную роль играют *точки окостенения* и эпифизарные симфизы. При рождении на месте будущего костного скелета мы находим хрящевую ткань, и точки окостенения представляют собой те очаги, из которых образуется окончательная костная ткань. Появление этих точек происходит в определенное время, зная это, можно предположить возраст молодого индивидуума. Если у индивидуума известного возраста точки окостенения не соответствуют годам жизни, то, вероятно, речь идет о нарушении работы какой-нибудь гормональной системы невроэндокринной системы.

Хрящевой слой *эпифизарных симфизов* стоит на службе роста в длину. С окончанием полового созревания эпифизарные симфизы «закрываются» и эпифиз срастается путем окостенения с диафизом. В результате этого прекращается рост организма в продольном направлении. После этого кости могут только утолщаться. Окостенение эпифизарных симфизов придерживается определенного хронологического порядка. Отклонение от него говорит о нарушенной — усиленной или пониженной — работе определенных гормональных систем невроэндокринной системы. Если эпифизарные симфизы не закрываются вовремя, то это приводит к продолжению роста данной кости в длину.

В развитом организме наблюдаются следующие изменения костей: утолщение, образование шипов и зубцов, указывающих на нарушенную работу гормональных систем, воздействующих на процессы окостенения.

Все эти изменения могут быть выявлены с помощью *рентгеновских* лучей.

Имеются и такие изменения костной системы, которые обнаруживаются простым осмотром или ощупыванием. *Закрытие родничка* определяется ощупыванием, и на основании преждевременного или позднего закрытия родничков мы сможем сделать диагностические выводы.

Появление и выпадение молочных зубов, а также появление постоянных зубов придерживаются строгого хронологического порядка, нарушение которого имеет диагностическое значение.

В регуляции процессов окостенения принимает участие вся *неврогормональная система*, но роль некоторых гормональных систем выступает на

передний план. Ими являются: гормон роста передней доли гипофиза, соответствующие стероиды (эстрин, тестостерон) половых желез и тиреотропная-тироксинная система. В то время, как первые два действуют главным образом на эпифизарные симфизы, вернее, на энхондральное окостенение и в меньшей степени на периостальное окостенение, тиреотропная-тироксинная система действует на дифференциацию костей посредством воздействия на точки окостенения и принимает участие в закрытии родничков и развитии зубов.

Разумеется, что все те гормональные системы, которые играют роль в обмене веществ фосфора и кальция, принимают участие в образовании и формировании костного скелета. Таким образом, нарушение деятельности околотиповидных желез часто отражается на костной системе.

Периферические железы внутренней секреции стоят в тесной взаимосвязи с передней долей гипофиза и, таким образом, влияют на систему гормона роста. Часть периферических эндокринных желез оказывает непосредственное влияние на образование костного скелета тем, что способствует окостенению эпифизарных симфизов. Так действуют гонады и те железы внутренней секреции, нарушенная работа которых приводит к преждевременной половой зрелости. Раннее эпифизарное окостенение и задержка роста в длину наблюдается при аденоме коры надпочечников, опухоли шишковидного тела и опухолях половых желез, проявляющих эндокринную деятельность.

Понятно, что повреждения (травма, воспаление, опухоль) регулирующих эндокринную систему центральной и периферической нервных систем могут привести к тяжелым нарушениям роста. Достаточно указать на карликовый рост после энцефалитов или на атрофию костей после перерезки нервов.

Длина тела и его пропорции зависят и от климатических факторов. Общеизвестны низкий рост южан и высокий рост северян.

В развитии костей важным фактором следует считать наследственность. Имеются низкорослые и высокорослые расы. На основании наблюдений животного мира можно сказать, что в возникновении наследственных нарушений роста гормональные медиаторы играют определенную роль. В гипофизе штамма мышей карликового роста отсутствуют эозинофильные клетки, изготовляющие гормон роста.

Типы конституции. Половые отличия

Продольность тела и пропорции тела большинства людей, живущих в одинаковых условиях и на территории одной и той же географической широты, меняются очень мало. В рамках такой гомогенной группы людей можно различать определенные типы, сходные друг с другом, но отличные от общего. Это отличие имеет определенное направление и определенную степень выраженности. Такие конституциональные типы надо считать нормальными, но их надо знать, чтобы не диагностировать патологичность там, где ее нет.

Между конституциональными типами разница проводится только по половым отличиям. Размеры тела, пропорции его и внешний облик являются не чем иным, как характерными чертами вторичных половых признаков. Продольный размер и вес тела у мужчин — выражая в абсолютных цифрах — больше, чем у женщин; отличаются и пропорции мужского тела.

Так как самый бурный темп развития костной системы падает на первые 20 лет жизни, антропометрические измерения именно в это время дают ценные диагностические данные относительно невроэндокринной системы. Антропометрические измерения взрослых больше интересуют исследователей конституциональных типов, нежели эндокринолога, для которого они не столь важны.

Мы различаем следующие типы по *Брейтману* (1949): 1. высокий, широкий, толстый, с большим весом тела, 2. средний, 3. низкий, узкий, тонкий, с небольшим весом тела.

Средства и методы антропометрии

Прежде чем перейти к изложению диагностического значения антропометрии, разберем некоторые приборы для измерений. При этом мы подчеркиваем, что для эндокринолога обыкновенная сантиметровая лента часто может заменить сложнейшие измерительные приборы.

Антропометр *Брейтмана* в одинаковой степени применим как в стоячем, так и в лежащем положении измеряемого.

Более удобен антропометр *Мартина*, преимущество которого заключается в том, что его можно разбирать на 4 части, что облегчает переноску прибора. В собранном виде его длина — два метра. Прибор представляет собой металлическую палку с миллиметровой и сантиметровой шкалами. На одном конце прибора имеется неподвижная, поперечно расположенная часть с подвижной поперечной рейкой. К этой части можно пристроить угломер. Другая, поперечная рейка движется и в продольном и в поперечном направлениях. Для более точных измерений служит подвижный циркуль. Измерение поперечных и сагиттальных размеров проводится различными по величине касательными циркулями. Окружность измеряется обыкновенной сантиметровой лентой или металлической сантиметровой лентой.

Одновременно с измерением длины тела всегда следует измерять и вес тела. Измерения по возможности должны проводиться утром, натощак, после опорожнения кишечника и мочевого пузыря.

Относительно более точного способа антропометрических измерений мы ссылаемся на работы *Мартина* (1929), *Будаи* (1943) и *Брейтмана* (1949).

Тестометр *Сонди—Рат* служит для измерения величины яичек.

Наиболее важные размеры тела представлены на таблице. Антропометрические размеры и индексы очень часто являются ложечными (*Будаи*, 1943).

Некоторые важнейшие правила эндокринологической антропометрии Антропометрические размеры

Значение конституциональных типов для эндокринной диагностики заключается в том, что предостерегает нас от ошибочного диагноза эндокринного заболевания там, где дело касается конституциональных типов, т. е. здоровых людей.

Антропометрия служит не только для выявления конституциональных типов, но с ее помощью можно сделать важные выводы относительно окостенения, находящегося под контролем невроэндокринной системы. Для этого необходимо ознакомиться с некоторыми основными правилами.

Прежде всего надо знать, что в антропометрическом отношении мужчины и женщины отличаются друг от друга.

Надо всегда иметь в виду, что развитие костного скелета продолжается после рождения и заканчивается только спустя 10 лет после наступления полового созревания. Хотя костная система претерпевает изменения в течение всей жизни, но эти более поздние изменения с антропометрической точки зрения уже не имеют значения. На основании точек окостенений и эпифизарных симфизов, при условии надлежащей работы невроэндокринной системы, мы сможем определять возраст данного индивидуума (возраст по окостенению *bone age*) или, зная возраст, мы сможем сделать выводы относительно деятельности невроэндокринной системы.

Продольный размер тела также изменяется с возрастом. Кривая роста быстро возрастает до периода полового созревания. Затем возрастание кривой замедляется, и она остается неизменной; только в пожилом возрасте наблюдается небольшое снижение кривой. Значит, на основании продольного размера тела в первые 25 лет жизни мы сможем ориентироваться относительно возраста данного исследуемого (возраст по продольному размеру тела — *height age*).

Определение возраста по точкам окостенения и продольным размерам тела имеет большое значение с точки зрения судебной медицины. Определение возраста по этим двум критериям интересует эндокринолога с точки зрения диагноза постольку, поскольку отклонение полученных таким путем данных дает право сделать заключение относительно эндокринных нарушений.

Пропорции тела также меняются с возрастом, и точное определение их дает возможность сделать выводы, помимо возраста, также и относительно эндокринных нарушений. При измерении пропорций тела нас одинаково интересуют как продольные, так и поперечные пропорции тела. Они имеют неодинаковое значение, т. к. изменение продольных пропорций больше характерно для молодого возраста, в то время как изменение поперечных пропорций — для более пожилого возраста, что связано с увеличением в объеме мягких частей, больше всего влияющих на поперечные размеры тела.

Кроме продольного имеются еще и другие размеры тела. Размеры, выражающие процентное отношение длины отдельных частей тела к длине всего тела, являются более важными, чем абсолютные размеры.

Важным размером является расстояние между кончиками двух средних пальцев вытянутых рук, т. н. «*расстояние растяжения*». Окружность черепа измеряется через лоб и наружное затылочное возвышение. Благодаря этому можно сделать выводы относительно объема головного мозга и, косвенно, относительно эндокринных нарушений.

Графическое изображение облегчает обзор антропометрических размеров. Эти морфограммы, однако, далеко не отражают те отличия между исследуемым и нормальным человеком, которые очень часто определяются невооруженным взглядом. Их основной недостаток заключается в том, что при определении конституции они не указывают на вес тела и на распределение мягких частей, которые в данном случае имеют немаловажное значение.

Мы считаем, что фотоснимки, сделанные в стандартных условиях, более ценны, чем морфограммы.

Так как отдельные части тела с возрастом развиваются не в одинаковой мере, изменяются с возрастом и пропорции тела. По Штрайцу (1914), отно-

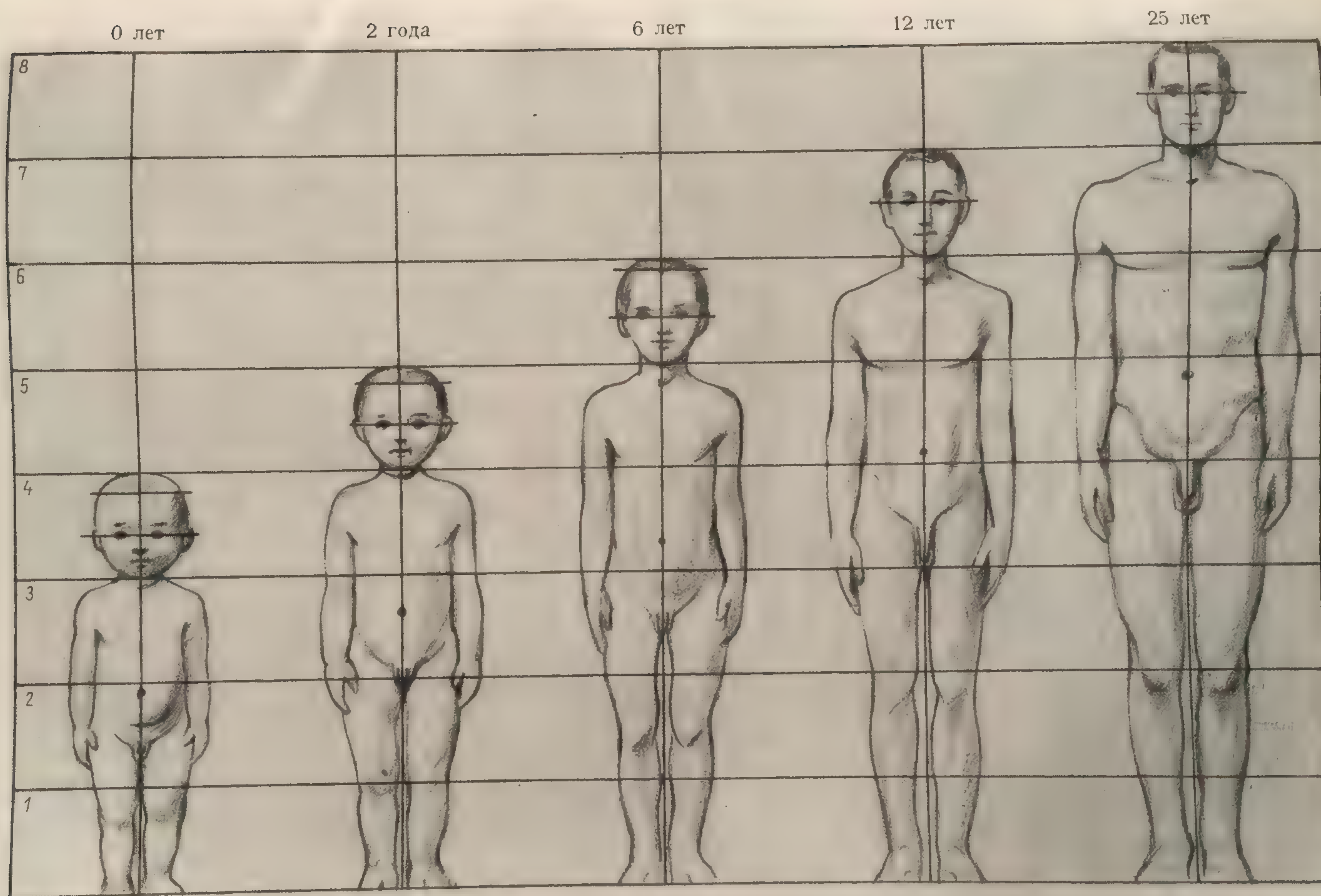


Рис. 5. Возрастные изменения пропорций тела (измененная форма рисунка по Штратцу)

шение высоты головы к длине тела изменяется от момента рождения до взрослых лет следующим образом: высота головы помещается в длине тела у новорожденного четыре раза, у двухлетнего — пять раз, у шестилетнего — шесть раз, у двенадцатилетнего — семь раз и у двадцатипятилетнего восемь раз. Последнее касается только высокорослых. У взрослых людей среднего роста высота головы помещается в длине тела $7\frac{1}{2}$ раз, у низкорослых только 7 раз (рис. 5 по Штрайцу).

Важным антропометрическим правилом является то, что у взрослых расстояние растяжения приблизительно равняется длине тела. В детском возрасте длина тела несколько превышает расстояние растяжения.

Другое правило: верхний размер тела, который тянется от крышки черепа до лобковой кости, равняется нижним размерам тела. До десятого месяца жизни верхний размер больше, но к концу первого года жизни эти размеры выравниваются.

Определение возраста по окостенению

Возраст можно определить с помощью рентгеновских лучей по точкам окостенения и закрытию эпифизарных симфизов. По рентгеновским снимкам рук мы можем решать, достиг ли большой половой зрелости или нет. Если сесамовидная косточка в I пястно-фаланговом суставе уже появилась, но еще нет закрытия эпифизарного симфиза, это значит, что половые железы еще неактивны. С другой стороны, закрытие эпифизарного симфиза хотя бы в одной из пястных костей, доказывает наступление полового созревания, у девушек — появление менструации.

Рентгеновский снимок кисти дает возможность для более точного определения возраста, т. к. точки окостенения в мелких косточках запястья появляются в разное время.

Между девочками и мальчиками наблюдается разница в темпе как в отношении точек окостенения, так и в отношении закрытия эпифизарных симфизов. Девочки в первые 4 года жизни по времени появления точек окостенения опережают мальчиков на несколько месяцев. После этого возраста они опережают на $1-1\frac{1}{2}$ года и после полового созревания — на 2—3 года.

Определение возраста по окостенению изображено на таблице по Рохлину (1936).

На 6 месяце жизни появляются точки окостенения в головчатой и крючковидной костях.

В конце 1 года и в начале 2 года жизни появляется точка окостенения в дистальном эпифизе лучевой кости,

- в возрасте от 2 до $2\frac{1}{2}$ лет — в эпифизах фаланг и пястных костей,
- на 3 году жизни — в трехгранной кости,
- на 4 году жизни — в полулунной кости,
- на 5 году жизни — нет изменений.

Начиная с этого момента отмечается существенная разница между двумя полами.

Мальчики

на 6 году жизни в большой и малой многоугольной костях и в ладьевидной кости

на 7 году жизни нет изменений

на 8 году жизни окостенение в дистальном эпифизе локтевой кости

на 9 году жизни нет изменений

на 10—11 годах жизни точка окостенения в шиловидном отростке локтевой кости

на 12—14 годах жизни точка окостенения в гороховидной кости

на 15 году жизни появляется сесамовидная косточка I пястно-фалангового сустава

на 16 году жизни нет изменений

на 17 году жизни синостоз I пястной кости

на 18 году жизни синостоз основных и концевых фаланг

на 19 году жизни нет изменений

на 20 году жизни появление синостоза локтевой кости

на 22—23 годах жизни окончательный синостоз лучевой кости

на 24—25 годах жизни исчезновение поперечных полосок

Недостаток данной таблицы заключается в том, что она не содержит в себе закрытие эпифизарных симфизов нижних конечностей. Таким образом, она пригодна для определения возраста по окостенению, но мы не получаем сведений относительно дальнейшего роста нашего больного. В случае низкого роста или карликового роста такая проблема возникает часто, и нас мало интересует вопрос: могут ли дальше расти верхние конечности больного или нет. Лечение гормоном роста разрешается проводить только в случае открытого состояния эпифизарных симфизов нижних конечностей.

Девочки

точка окостенения в дистальном эпифизе локтевой кости

нет изменений

окостенение развивается по всему эпифизу локтевой кости

точка окостенения в шиловидном отростке локтевой кости

на 10—12 годах жизни точка окостенения в гороховидной кости

появление сесамовидной косточки первого пястно-фалангового сустава

синостоз I пястной кости (при активном участии половых желез)

синостоз основных фаланг

синостоз II—V пястных костей

синостоз локтевой кости

появление синостоза лучевой кости, полный синостоз локтевой кости

синостоз лучевой кости уже закончился, но на месте бывшего эпифизарного симфиза еще видна темноватая поперечная линия

исчезновение поперечных полосок

Диагностическое значение расстройств окостенения в невроэндокринологии

При *супергенитализме* мы находим раннее появление точек окостенения, быстрый рост костей и преждевременное закрытие эпифизарных симфизов. Супергенитализм может брать свое начало от базофильной аденомы передней

доли гипофиза, гиперфункционирующих опухолей коры надпочечников, гиперфункционирующих опухолей половых желез и от опухолей шишковидной железы. Если они возникают в молодом возрасте, результат всегда будет один и тот же: преждевременное закрытие эпифизарных симфизов и низкий рост.

С наступлением половой зрелости исчезают не только эпифизарные симфизы, но также и темные полосы на их месте. Дальнейшее существование поперечной линии за пределами обыкновенного времени указывает на более или менее выраженный гипогонадизм.

Чем позже наступает половое созревание, тем длиннее становятся трубчатые кости — и наоборот. Поэтому женщины обычно ниже ростом, чем мужчины и южные народы ниже, чем народы, живущие в условиях умеренных поясов.

В порядке окостенения могут наступать изменения двоякого рода: 1. *может изменяться темп окостенения* и 2. *его последовательность*. Изменение темпа может обуславливаться усиленной продукцией гормона роста. При этом точки окостенения появляются в нормальное время, отмечается особенно быстрый темп роста длинных костей, причем эпифизарные симфизы закрываются в положенное время. *Высокий рост тела не всегда равнозначен быстрому темпу роста*. Можно себе представить, что вследствие гипогонадизма эпифизарные симфизы не закрылись и нормальный по темпу рост продолжается и тем самым приводит к чрезмерно высокому росту.

Замедленность роста часто сопровождается нарушением последовательного порядка появления ядер окостенения. Так, например, может случиться, что ладьеобразная кость появляется раньше, чем клиновидная. *Нарушение последовательного порядка окостенения говорит о гипертиреозе или гипопитуитаризме*. В результате замедленного окостенения мы часто находим лишние ядра окостенения в эпифизах. Если эти ядра наблюдаются не раздельно, а связано с диафизом костными мостиками, тогда мы говорим о псевдоэпифизе. Если в одной из фаланг имеется псевдоэпифиз, этот палец будет короче других. Такое явление чаще всего встречается на мизинце. Если конец мизинца не достигает последнего межфалангеального сустава безымянного пальца, тогда есть основание думать о возможности псевдоэпифиза и, на основании этого, о замедленном росте костей. Этот, т. н. знак Рохлина часто встречается при заболеваниях гипопитуитарного характера, и мы сами наблюдали его у наших больных с церебральным типом ожирения и ранним гипотиреозом.

Самые разнообразные заболевания эндокринной системы сопровождаются нарушением окостенения. Эти нарушения легко выявляются с помощью рентгеновских снимков.

Поздние опухоли гипофиза, не проявляющие эндокринной деятельности, не влияют на процессы окостенения. Они, оказывая давление на турецкое седло, обычно вызывают его увеличение, деформируют его очертания, утончают спинку седла и разрушают ее вместе с отклоненными отростками. При гипофизарном карликовом росте процессы окостенения замедляются и эпифизарные симфизы остаются открытыми в течение всей жизни. Значит, гипофизарный карлик мог бы дальше развиваться, если бы он обладал гормоном роста в достаточном количестве. Окостенение достигает образования сесамовидной косточки в первом пястно-фаланговом суставе и на этом останавливается. Следовательно, возраст по окостенению не превышает 13—14 лет. Кости обычно тонкие. При гипофизарном гигантизме все кости утолщены. Эпифизарные симфизы поздно закрываются, поэтому гормон роста, вырабо-

танный в усиленном темпе, вызывает чрезмерный рост. В случае эозинофильной аденомы турецкое седло расширяется в виде баллона. При акромегалии, начинающейся после полового созревания, мы видим расширенное турецкое седло и сильно пневматизированные пазухи основной и лобной костей. Кисти увеличиваются в поперечном направлении. Дистальные окончания фаланг становятся утолщенными, шишковатыми, противоположно тому, что встречается при гигантизме. На месте прикрепления трехглавой мышцы и Ахиллова сухожилия часто находим «шпоры». Очень часто остается темная поперечная линия на месте бывших эпифизарных симфизов, указывая на то, что эозинофильная гиперфункция, преобладавая над базофильной деятельностью, подавляет ее, приводя к гипогонадизму.

Врожденная гипофункция щитовидной железы всегда влечет за собой задержку процессов окостенения. Нередко встречается, что у 10-летнего ребенка возраст по окостенению соответствует годовалому или двухгодичному. При этом особенно заторможено энхондральное окостенение. Трубчатые кости — короткие, утолщенные. В противоположность хондродистрофии и монголоидному идиотизму, проявляющемуся уже в момент рождения, врожденная микседема проявляется только на 6—8 месяцах постнатальной жизни, ибо выравнивающий эффект гормонов щитовидной железы материнского организма оказывает свое влияние не только во внутриутробной жизни, но и после рождения, в течение нескольких последующих месяцев. Важным признаком в дифференциальной диагностике монголоидного идиотизма следует считать укорочение средней фаланги мизинца. При рано возникающих гипертиреозах ядра окостенения появляются рано, рост, со стороны эпифизарных хрящей, идет более усиленным темпом, но ускоряется и половое созревание, вследствие чего раньше закрываются эпифизарные симфизы, и в конечном итоге это выравнивает усиленный темп роста. Хотя гонады начинают развиваться раньше, все же полное половое созревание наступает в нормальное время или чуть позднее.

Околощитовидные железы играют немаловажную роль в обмене фосфора и кальция, поэтому нетрудно понять, что пониженная или усиленная функция их вызывает ряд изменений со стороны костной системы. При гиперпаратиреозе имеется диффузный и ограниченный недостаток извести и кистозные изменения костей приводят к спонтанным переломам. При хронической тетании в отдельных случаях гипопаратиреоз представляет собой эндокринную основу для ее возникновения, и тогда изменения наблюдаются главным образом со стороны зубов, в форме дефектов эмали. Нарушения функции околощитовидных желез вряд ли вызывают изменения, выявляемые антропометрическими методами исследования.

Нарушения функции половых желез причиняют заметные изменения в развитии костной системы. Гипергонадизм у обоих полов приводит к раннему закрытию эпифизарных симфизов, в результате чего конечности, в особенности нижние конечности, отстают в росте. При гипогонадизме (евнухизм, евнухоидизм) процессы окостенения запаздывают, и вследствие позднего закрытия эпифизарных симфизов евнухоидный больной становится длинноногим. Характерен длинный размер нижней половины тела. Тучность или худощавость евнуха зависит от наследственных семейных факторов.

Следовательно, тучность не характерна для евнухоидной конституции тела. «Руки пианиста», однако, можно считать характерными, ибо они отличаются евнухоидных гигантов от гипофизарных гигантов.

Кора надпочечников оказывает влияние на энхондральное окостенение с помощью андрогенного действия кортикостероидов. Опухоли коры надпочечников, образующиеся до периода полового созревания, вызывая раннее окостенение эпифизарных симфизов, приводят к низкому росту. У десятилетней девочки с преждевременным половым созреванием удалили опухоль коры надпочечников; девочка выздоровела, но осталась карликом.

Опухоли эпифиза без эндокринной активности оказывают давление на гипоталамус, тем самым вызывают преждевременное половое созревание. Это также приводит к раннему закрытию эпифизарных симфизов. Каждая опухоль, которая приводит к супергенитализму, причиняет раннее окостенение до периода полового созревания (арренобластома, опухоли гранулезной клетки, некоторые формы опухолей яичек).

Диагностическое значение окостенения родничка

У здорового новорожденного при рождении оба родничка оказываются открытыми. Задний родничок закрывается на втором месяце постнатальной жизни, а передний родничок только в середине второго года жизни. Если передний родничок остается открытым и после второго года жизни, то надо думать о возможности рахита или гипотиреоза.

Порядок прорезывания зубов

Из молочных зубов два нижних медиальных резца прорезываются на 6—8 месяцах постнатальной жизни; за ними, до конца первого года жизни — четыре верхних резца. На 15 месяце жизни прорезываются нижние боковые резцы и 4 передних моляра; 4 клыка — в конце второго года жизни, а 4 задних моляра — в середине третьего года.

Из постоянных зубов на 6 году жизни прорезываются передние моляры, резцы — на 7—8 году и 8 премолярных зубов — на 9—10 годах жизни. Клыки прорезываются на 11—14 годах жизни. За ними следуют вторые молярные на 12—15 годах жизни. Время прорезывания зубов мудрости обычно колеблется между 15—25 годами жизни.

Ничтожное отклонение от такой последовательности или небольшое опоздание в прорезывании зубов не имеет значения. В случае выраженных отклонений прежде всего следует думать о гипотиреозе.

Ожирение, исхудание

В невроэндокринологии при осмотре мы придаем большое значение расположению подкожной жировой подушки. При первом взгляде на больного сразу можно сказать, соответствует ли вес тела его размерам. Лишний вес еще не означает ожирения. Формула Брока (нормальный вес тела в кг = длина тела в сантиметрах — 100) не во всех случаях удовлетворяет нас. Может быть, что кто-нибудь весит больше, чем следовало бы по длине тела, если у него имеются скрытые отеки, очень выраженная мускулатура или толстые кости. Об ожирении мы имеем право говорить лишь в том случае, если лишний вес с отклонением минимум на 10% от среднего происходит от отложения нейтрального жира.

О простом ожирении говорят в том случае, если ожирение не подрывает здоровья. Постоянство веса обуславливается сложной регуляцией, и ожирение связано с нарушением работы регуляторных механизмов. В конечном итоге любой человек прибавляет в весе, если он потребляет калорий больше, чем нужно. В таком понимании ожирение кажется энергетической проблемой и зависит в основном от того, принимает ли человек, в абсолютном или относительном смысле, больше питательных веществ, чем он способен подвергнуть сжиганию. Если человек ест много или мало двигается, — он толстеет. В обоих случаях врач склонен искать причину ожирения в самом больном, обвиняя его. Но при нормальной работе регулирующей системы ожирение всегда проходящее.

Простое ожирение еще не представляет собой болезни, но способствует возникновению заболеваний, например недостаточности кровообращения. Это, казалось бы, не интересует эндокринолога. Если же иметь в виду, что ожирение или, иными словами, образование подкожной жировой подушки определяется внутриклеточными ферментативными системами клеток жировой ткани, расположенной везде, по всей периферии организма, на которую кроме периферической нервной системы оказывает влияние в основном система тироксина-инсулина, то сразу становится ясным, что это т. н. простое ожирение явно интересует эндокринолога.

Это резче бросается в глаза при собирании анамнеза у ожиревшего больного, когда мы задаем вопросы: «почему вы так много едите?», «почему так мало двигаетесь?» И мы услышим самые разнообразные ответы. Оказывается, что отец больного тоже любил поесть, тучные больные любят ссылаться на семейные наклонности, или услышим, что наш больной в детстве перенес энцефалит и с тех пор он любит поесть. Был у нас больной, перенесший болезнь Гейне—Медина, и с тех пор он передвигается на костылях, проводя большую часть дня в постели. Эти три примера показывают, что в основе простого, или алиментарного ожирения могут лежать семейные причины или перенесение инфекционных заболеваний, а также свидетельствуют о том, что провести резкую грань между экзогенным, или алиментарным ожирением и эндогенным, или осложненным ожирением, куда относятся ожирения эндокринного типа, невозможно.

Что это действительно так, доказывается зависимостью расположения жировой подушки от пола. Ко вторичным половым признакам женщины относится более выраженная жировая подушка с более округленным оформлением тела, в особенности в области плеч, таза, вертелов и срамного бугорка. Если у мужчин на этих местах откладывается более выраженная жировая подушка, тогда мы рассматриваем это как часть проявлений феминизации. У женщин уменьшение жировой подушки в этих местах часто раньше указывает на вирилизацию, чем наружные гениталии.

Из вышесказанного ясно, что не столько и не в первую очередь абсолютная степень ожирения важна для эндокринолога, сколько внешняя форма отложения жиров. Известны такие формы ожирения, при которых общий вес тела не меняется. Например, ожирение локализовано на нижней половине тела, а верхняя половина одновременно худеет (липодистрофия).

Некоторые невроэндокринные нарушения вызывают ожирение или исхудание. Отложение жира часто происходит неравномерно в подкожной жировой клетчатке тела, вследствие чего возникают определенные типы эндокринного ожирения, которые многими принимаются за эндокринные заболева-



Рис. 6. Церебральный тип ожирения

вреждение серого бугра, в клинике заболеваний человека опухоли гипоталамуса и дисэнцефалиты приводят к ожирению отчасти благодаря патологически усиленному аппетиту (гипоталамическая полифагия). Для *ожирения гипоталамического или церебрального типа* характерна чрезмерная степень ожирения (рис. 6) Ожирение, как обычно, касается всего тела и принимает причудливые формы. Лицо круглое с толстым слоем жировой клетчатки на подбородке; груди достигают чрезмерно больших размеров и состоят почти исключительно из жировой клетчатки; толстый жировой слой брюшины иногда свисает в виде передника, чуть ли не достигая коленей; на руках, бедрах — и реже на ногах — жировая подушка образует складки. На затылке часто видна выраженная жировая прослойка. В противоположность огромным размерам тела, бросаются в глаза маленькие размеры рук и ног. При синдроме Морганьи ожирение относится к церебральному типу. На основании наших наблюдений над 50 больными мы вправе сказать, что при синдроме Морганьи, какова бы ни была степень ожирения, полосок на теле больных не отмечается.

Ожирение по *фрелиховскому типу* причисляется большинством авторов к типу гипофизарных ожирений в форме пояса. Это неправильно как с точки зрения морфологической, так и патогенетической. Эрджейм уже в 1904 году причислял болезнь Бабинского—Фрелиха к числу заболеваний гипоталамического происхождения. Ни в коем случае нельзя считать болезнь

ния. Подчеркиваем, что распознавание типа эндокринного ожирения во многом может облегчить постановку диагноза, но ожирение — только один из признаков, на котором нельзя ни в коем случае строить диагноз. Находя этот признак, мы обязаны искать другие признаки, чтобы связать их в соответствующий симптомокомплекс. Ожирение в виде пояса еще не значит, что мы имеем дело с болезнью Кушинга. Но при выявлении такого ожирения мы обязаны искать другие признаки болезни Кушинга.

Невроэндокринные типы ожирения

Вегетативный центр жирового обмена располагается в гипоталамусе, по всей вероятности, в сером бугре. Ожирение или исхудание под влиянием психических травм показывают, что регулирующая роль коры головного мозга имеет немаловажное значение в обмене жиров.

Во время первой мировой войны немцы охарактеризовали это понятием «Kummerspeck».

В эксперименте на животных по-

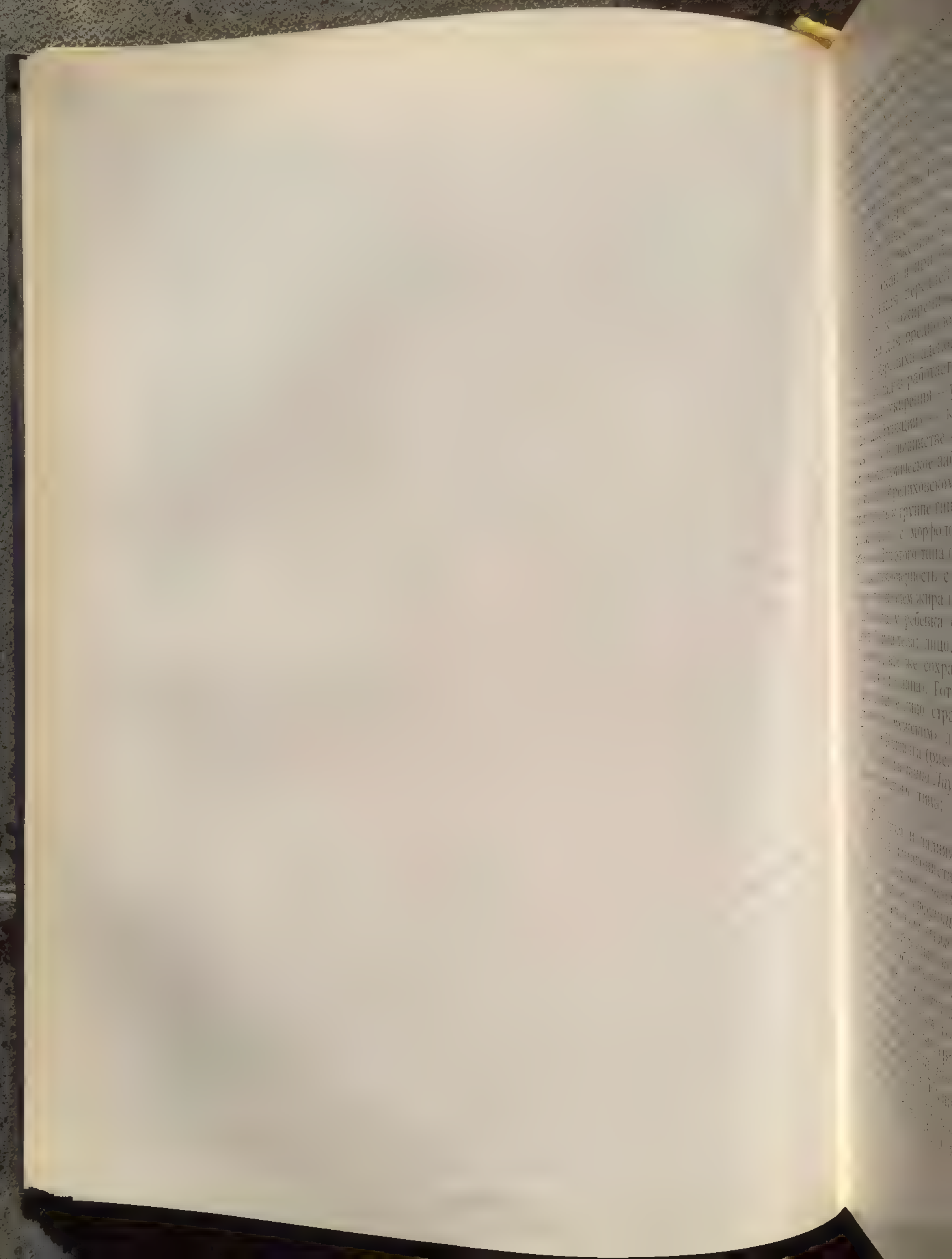
Рис. 7. Плеторическое страдающего бол.



Рис. 7. Плеторическое ожирение мальчика, страдающего болезнью Кушинга



Рис. 8. Ожирение типа Кушинга



заболеванием гипофизарного происхождения. Двумя ведущими признаками болезни Фрелиха (адипозогенитальной дистрофии) являются ожирение и гонадальная дистрофия. Последняя является признаком пониженной функции передней доли гипофиза. Передняя доля гипофиза с точки зрения обмена жиров считается анаболической, следовательно, способствует отложению жиров. А это означает, что (как и при болезни Кушинга) гиперфункция передней доли гипофиза приводит к ожирению. Нет никаких оснований для предположения, что при болезни Фрелиха аденогипофиз в отношении гонадов работает пониженно и в отношении ожирения — усиленно. Такого рода «дисфункции» — как уже говорилось — в большинстве случаев скрывают гипоталамическое заболевание. Ожирение по фрелиховскому типу нельзя причислять к группе гипофизарных ожирений даже с морфологической точки зрения. Для этого типа ожирения характерны равномерность с более выраженным отложением жира на животе и в области таза, у ребенка сохраняется детская форма тела; лицо, будь оно даже большое, все же сохраняет выражение «кукольного лица». Тот, кто имел возможность хотя бы раз в жизни сравнить детское лицо страдающего болезнью Фрелиха с энергичным, полнокровным «мужским» лицом мальчика, страдающего ювенильной формой болезни Кушинга (рис. 7), никогда не спутает эти два типа ожирения.

Ожирение типа Лауренс—Мун—Бидля ничем не отличается от ожирения фрелиховского типа; поэтому их разграничение не имеет основания (рис. 9).

Передняя и задняя доли гипофиза с точки зрения жирового обмена являются антагонистами: вопреки анаболическому воздействию передней доли, задняя доля оказывает катаболическое влияние. Это значит, что в то время как гиперфункция передней доли приводит к ожирению, гиперфункция задней доли вызывает мобилизацию жиров, т. е. причиняет исхудание. С другой стороны, полное разрушение передней доли (болезнь Симмондса) влечет за собой кахексию, а полное разрушение задней доли — помимо других симптомов — влечет за собой ожирение. Обладает ли передняя доля гипофиза специальным гормоном отложения жиров, еще спорный вопрос, но несомненно, что экстракты передней доли имеют липоанаболическое влияние.

Гипофизарный тип ожирения встречается при болезни Кушинга. Для ожирения типа Кушинга (рис. 8) характерны ожиревшее, круглое лицо, жировой горб над седьмым шейным позвонком и т. н. опоясывающее ожирение («girdle obesity»), которое касается верхней и средней частей живота и в



Рис. 9. Ожирение мальчика с синдромом Лауренс—Мун—Бидля

меньшей мере областей таза и ягодиц. Ожирение не распространяется на конечности. На коже живота, груди, ягодичной области, верхних конечностей, в области плеч и верхней медиальной части бедер появляются широкие, багровые, иногда перламутровые атрофические полосы. На месте этих полосок кожа слегка углубляется. Ожирение опоясывающего типа, между прочим, характерно для стареющих мужчин, и возможно, что оно также связано с повышенной функцией передней доли гипофиза. Для ожирения типа Кушинга характерно образование багровых полосок уже в то время, когда ожирение еще незначительное.

Если гормон щитовидной железы в большом количестве попадает в кровяное русло, он усиливает окислительные процессы, тем самым приводит к похуданию. Недостаток же или пониженная функция щитовидной железы вызывает ожирение. Это касается не только больных, но в случае беременности также и плода.

Для гипотиреотического типа ожирения характерно равномерное распространение ожирения по всему телу, при нем оно особенно выражено в подключичных ямках, на тыльной поверхности кистей («лапы»), над запястьем и лодыжкой («жировой браслет») (рис. 11). Кожа кажется более плотной консистенции, чем при других формах ожирения. Напомним, что ожирение часто встречается при легких формах гипотиреоза и у пожилых людей. Больные с послеоперационным гипотиреозом, как обычно, худеют («cachexia strumipriva»).

Известную роль играет в жировом обмене кора надпочечников, хотя о деятельности липокортикоидов нам еще известно мало. Тип ожирения при кортикогенитальном синдроме весьма сходен с тем, что встречается при болезни Кушинга (рис. 10). Разница заключается в том, что ожирение менее выражено, чем при гипофизарном базофилизме и отсутствуют атрофические полосы. Тип ожирения при синдроме Кушинга такой же, как при болезни Кушинга. Дети с преждевременным половым созреванием адреногенитального происхождения более сильные и мускулистые, чем ожиревшие (дети-Геркулесы).

Для гиповариального типа ожирения характерно, что отложение жира наблюдается в области вертел и таза, а также в ягодичной области (рис. 11). Гонады действуют на жировой обмен в нескольких направлениях: их пониженная работа служит раздражителем для передней доли гипофиза; кроме этого кастрация оказывает влияние на кору головного мозга. Тысячелетние опыты подтверждают, что кастрированные животные более спокойны и их движения замедленны. Это обстоятельство способствует их ожирению. Но было бы ошибочным думать, что все кастрированные толстеют. Будет ли толстеть кастрированный или нет, определяется конституциональными факторами: если в семье евнуха много ожиревших, он сам, по всей вероятности, тоже станет толстым. Только около 50% евнухов толстеют.

Панкреатогенное ожирение некоторыми авторами отграничивается от других типов ожирения. По нашему мнению, в этом нет необходимости.

В обмене жировых клеток нервная система проявляет свое влияние не только посредством коры головного мозга, но и путем периферических нервов. Мансфельд и Мюллер (1913) путем денервации одной конечности вызывали и наблюдали отложение жира на денервированной стороне. После односторонней перерезки спинного мозга в сегментах, расположенных ниже места перерезки, наблюдалось множественное образование липом.

Реактивность не
определяется насле
рами. Каков бы ни
о том, есть ли или
Особой формой
при которой ожирен
клетчатке появляю
узлы. Этот тип о
ожирений.
Липоатрофия
сится к группе о
ожирения характе
на нижнюю (рис.
ею контрасте с
толстыми, как ст
иматься не толь
ко-гипоталамичес
ной нашей больн
средственно пос
ребенка у нее на
и н.



Рис. 10. Адипозная форма кортикогенитального синдрома

Реактивность периферии кроме гормональных и неврогенных факторов определяется наследственными, конституциональными и семейными факторами. Каков бы ни был тип ожирения, нам обязательно нужно расспросить о том, есть ли или были ли в семье ожиревшие или худые люди.

Особой формой ожирения является *adipositas dolorosa* (болезнь Деркума), при которой ожирение распространяется на все тело и в подкожной жировой клетчатке появляются разной величины, болезненные, состоящие из жира узлы. Этот тип ожирения представляет собой подгруппу церебральных ожирений.

Липодистрофический тип ожирения (болезнь Симонса), вероятно, относится к группе церебрально-гипоталамических ожирений. Для этого типа ожирения характерно то, что жир с верхней части тела как бы спускается на нижнюю (рис. 11). Резко похудевшее лицо, «лицо ведьмы» стоит в резком контрасте с сильно ожиревшей ягодичной областью и с ожиревшими, толстыми, как столбы, нижними конечностями. Липодистрофия может развиваться не только на почве семейных факторов, но и под влиянием кортико-гипоталамических воздействий. Это подтверждается историей болезни одной нашей больной, у которой липодистрофический процесс начался непосредственно после тяжелой психической травмы (муж больной застрелил ребенка у нее на глазах). С тех пор изменилось поведение больной (гипо-



Рис. 11. Схематическое изображение различных типов ожирения
1. Церебральное ожирение; 2. тип Фрёлиха; 3. тип Кушинга;



4

5

6

4. гипотиреоз; 5. гипооваризм; 6. липодистрофия

ТАБЛИЦА II

Обобщение типов ожирения, определяющихся осмотром

Тип ожирения	Распределение жира	Другие видимые особенности	Встречаемость
1. Церебральный (или дисцеребральный или гипоталамический тип)	Причудливое, распространяется по всему телу. Множественное образование жировых складок на подбородке. Чрезмерно большие, свисающие груди. Жировая складка на животе в виде передника. Жировая подушка на конечностях образует складки	Маленькие руки и ноги. Полосок нет	Опухоль гипоталамуса. Дизэнцефалит. Синдром Морганьи
2. Липодистрофический тип	Причудливое ожирение в ягодичной области (стеатофигия) и нижней половины тела с толстыми столбообразными конечностями	Костлявое лицо «ведьмы». Худоба верхней части тела	Болезнь Симонс—Барраке. Опухоль гипоталамуса. Дизэнцефалит. Некоторые расы
3. Тип Фрелиха	Равномерное ожирение всего тела. Детские, у мальчиков девичьи формы. «Кукольное лицо». На передний план выступает ожирение живота и таза	Маленькое яичко, маленький половой член. Недоразвитые влажлищные губы. При синдроме Лауренса полидактилия и синдактилия. Нистагм	Адипозогенитальная дистрофия. Синдром Лауренс—Мун—Бидля
4. Тип Кушинга	Ожиревшее, круглое лицо. Жировой горб над седьмым шейным позвонком. Опоясывающее ожирение	Широкие, багровые атрофические полоски. Умеренный гирсутизм. Конечности сравнительно тонкие. Облысение по мужскому типу	Болезнь Кушинга (гипофизарный базофилизм). Синдром Кушинга. Базофилизм в период полового созревания
5. Гипотиреотический тип	Равномерное ожирение по всему телу. Ожирение выражено в надключичных ямках. Руки в форме «лапы». Над запястьем и лодыжками «жировой брашлет»	Сухость кожи. Шелушение. Тупое выражение глаз	Микседема

Тип ожирения	Распределение жира	Другие видимые особенности	Встречаемость
6. Адено-кортикальный тип	У взрослых образование жировых складок. Опоясывающий тип ожирения	Грубый гирсутизм. Большой клитор. Полосок нет	Ожирение при кортико-гени-тальном син-дроме
7. Гипоовариаль-ный тип	Распределение жира в основном в области вертел, таза, срамного бугра и ягодиц	У кастрированных покраснение, пототделение ■ менопаузе	Гипоэстринизм. Гипопрогестеронизм. Кастрация. Менопауза
8. Тип гипотестостеронизма	В области таза и на грудях	Евнухоидные пропорции. Маленькие яички ■ маленькой мошонке. Маленький половой член	Евнухоидизм. Евнухизм. Кастрация. Климакс

таламический синдром). Тип расового ожирения: стеатофигия готтентоток и бушменов.

Особую, локализованную форму липодистрофии — полное исчезновение подкожной жировой клетчатки — мы можем обнаружить на месте впрыскивания инсулина.

Видимые изменения кожи

Видимые изменения кожи, с одной стороны, касаются самой кожи, с другой стороны — придаточных образований кожи. *Прежде всего бросаются в глаза нарушения роста волос.* Распределение волос относится к проявлениям вторичных половых признаков, что несомненно говорит в пользу эндокринной регуляции. До периода полового созревания не отмечается никакой разницы в росте волос у мальчиков и девочек. С наступлением половой зрелости возникают очевидные отличия. Лицо у девушек остается безволосым, у мальчиков начинают расти усы и борода.

Имеются расы, у которых вторичный половой признак в распределении волос или не наблюдается, или наблюдается в незначительной степени. *Шерешевский и Васюкова (1948) описали гирсутизм женщин Кавказа.* Общеизвестно, что у дочерей южных рас вместе с более выраженной пигментацией наблюдается также усиленный рост волос. С другой стороны, нам известны мужчины, больше того, расы (например: китайцы), где у мужчин очень редкая растительность на лице, хотя их половая способность нормальна. В этих случаях речь идет об отсутствии реактивности периферии на воздействие андрогенных стероидов. *Поэтому, когда мы взвешиваем диагностическое значение нарушения роста волос, всегда надо помнить о конституциональных и наследственных факторах.*

Половое отличие роста волос после периода полового созревания говорит о том, что *гонадотропные гормоны и собственные гормоны гонадов играют роль в первую очередь в росте волос, а также в их распределении в зависимости от пола.*

На основании экспериментов на животных известно, что действие удаления гипофиза на рост волос зависит от того, молодых или старых подопытных животных подвергли гипофизэктомии. Шерсть у молодых животных остается пушистой (*lanugo*), в то время как у старых животных волосы выпадают. Волосы выпадают и у больных болезнью Симмондса. Некоторые авторы наблюдали при болезни Симмондса пушистые волосы. Мы этого не наблюдали. Гиперфункция базофильных клеток передней доли гипофиза у женщин приводит к гирсутизму. При акромегалии и синдроме Морганьи часто отмечается рост усов и бороды, что также является следствием базофильной гиперфункции.

Базофильные клетки вырабатывают — по крайней мере, часть гонадотропных гормонов — и адренокортикотропный гормон. Этот факт уже сам по себе делает весьма вероятным то предположение, что гонады и собственные гормоны коры надпочечников представляют собой те импульсы для волосных мешочков, которые способствуют росту волос или, наоборот, тормозят его. Состояние равновесия этих гормонов и определяет количество, характер и распределение роста волос.

Эстрогенные вещества тормозят рост волос. Андрогенные кортикоиды и тестостерон или уравнивают, или сводят на нет такое тормозное влияние.

Волосистой покров образуется вне зависимости от первичного отсутствия гонадов. У рано кастрированных изменяется *характер* волос. Они становятся тонкими, шелковыми и пышными («волосы художника»), что характерно для гипогонадизма. У мужчин-евнухов, рано подвергшихся кастрации, волосы на лобке имеют женский характер. Верхняя граница волос, как у женщин, стоит горизонтально к перпендикулярной оси тела. Лобковые волосы у мужчин располагаются в форме треугольника, в направлении к пупку.

Рост волос отчасти находится под управлением андрогенных стероидов. Женщины располагают только андроидами коры надпочечников, от которых и зависит рост волос в лобковой и аксиллярной областях. У мужчин кетостероиды андрогенного действия вместе с тестостеронами яичка вызывают более усиленный рост волос и вдобавок разрастание усов и бороды. Если эстрогены, которые противодействуют влиянию андрогенных веществ, по какой-либо причине преобладают, то развитие волосистого покрова принимает женский характер. При аддисоновой болезни мы часто видим выпадение волос подмышечной впадины и лобковой области. Для *кортикогенитального синдрома* вследствие гиперфункции коры надпочечников характерен *гирсутизм с грубыми волосами*. В то же время часто наблюдается *облысение лба и виска по мужскому типу*.

Вирилизующие опухоли яичника (арренобластома, овомаскулинома, лютеома) и рак вилочковой железы — последний пока по неизвестной причине — приводят к гирсутизму подобного характера.

Гормоны щитовидной железы путем усиления окислительных процессов в организме оказывают воздействие на рост волос. При *гипертиреозе* тонкие волосы рано седеют и часто наблюдаются редкие волосы на лобке и в подмышечной впадине. При *гипотиреозе* волосы становятся грубыми и хрупкими. Характерным считается отсутствие латеральной трети бровей (*симп-*

том Хертог—Леви). При микседеме волосы подмышечной впадины рано выпадают.

Для гипопаратиреозов считается характерной хрупкость волос и ногтей. Корковая и вообще нервная регуляция эндокринных желез получает подтверждение и на примере роста волос. При гнездной, общей и универсальной плешивости мы часто встречаемся в анамнезе с психическими травмами. Почти всем случаям плешивости предшествуют головные боли. Литературные данные в отношении невроэндокринной почвы плешивости противоречивы. На основании некоторых литературных данных, а также собственных наблюдений мы можем сказать, что в большинстве случаев имеются такие лабораторные данные — низкий уровень сахара в крови, отсутствие специфического динамического действия, пониженное кровяное давление и положительный признак Шеллонга, — которые говорят о пониженной работе аденогипофиза. По нашему мнению, гипоталамо-гипофизарное происхождение данной болезни весьма вероятно. Наше мнение подтверждается еще тем, что подкислением препаратами нашатыря и кетогенной диетой, которые усиливают базофильную функцию передней доли гипофиза, мы добились отличных результатов в лечении гнездной и общей плешивости (Юлес, Самари и Рев, 1952). На связь плешивости с невроэндокринной системой указывает и наблюдение, по которому таллий одновременно вызывает плешивость и перерождение эндокринных желез.

Среди придаточных образований кожи изменения сальных желез сопутствуют изменениям роста волос. Гирсутизм обычно сопровождается гипертрофией сальных желез. У одного нашего больного раком вилочковой железы гирсутизм был выражен слабо. Пробное иссечение частицы кожи лица показало выраженную гипертрофию сальных желез.

К общей характеристике кожи относится ее влажность или сухость. Кроме нервной регуляции, деятельность потовых желез оказывает также и эндокринную регуляцию. При пониженной эндокринной регуляции (микседема или гипофизарная микседема) кожа сухая и легко шелушится. При повышенной эндокринной регуляции (гипертиреоз) кожа влажная.

При осмотре тела сразу бросается в глаза цвет кожи, что зависит от нескольких факторов: от количества протекающей через нее крови, толщины кожи, числа красных кровяных телец и от содержания в ней пигмента. У больных с гипотиреозом бледность кожи зависит равным образом и от замедления кровообращения, и от утолщения кожи, и от малокровия. Красная, плеторическая кожа при болезни Кушинга связана, с одной стороны, с просвечиванием через тонкую кожу переполненных прекапилляров, с другой стороны — полицитемией.

Толщина кожи во многом зависит от деятельности гормона роста передней доли гипофиза. Толстая, морщинистая кожа затылочной области больных акромегалией является важным диагностическим признаком. С повышенной базофильной деятельностью связана адено-кортикотропная гиперфункция, которая усиливает выработку глюкокортикоидов корой надпочечников. В результате этого усиливается глюконеогенез, т. е. усиливается образование углеводов из белков. В числе прочего это приводит к тому, что в подкожной соединительной ткани уменьшается содержание белкового вещества, кожа утончается и прекапилляры подсосочкового слоя, просвечиваясь, придают коже красный оттенок без сопутствующей полициемии. По такому же механизму подкожный слой становится разрыхленным,

непрочным, появляются характерные для болезни Кушинга атрофические полосы.

Пигментация кожи зависит кроме наследственных и расовых факторов от физических и климатических воздействий. Равномерная, коричневая пигментация редко встречается при эндокринных заболеваниях. Эндокринные расстройства вызывают образования пятнистой пигментации. Давно известно, что надпочечники играют роль в образовании коричневого пигмента кожи, меланина. Но до настоящего времени мало известно о механизме синтеза меланина. Сущность аддисоновой болезни заключается в пониженной работе коры надпочечников. Пятнистая, коричневая пигментация, по мнению отдельных авторов, связана с гипофункцией коры надпочечников при аддисоновой болезни. Не все придерживаются этого взгляда, и в настоящее время еще существует предположение, по которому усиленная выработка меланина связана с мозговым слоем надпочечников. Согласно этому взгляду, диоксифенилаланин (ДОПА), образующийся из тироксина, не в состоянии преобразоваться в адреналин и в коже, под влиянием «ДОПА-оксидазы» из него образуется меланин. Новейшие исследования говорят в пользу гипотезы гипоталамического происхождения аддисоновой пигментации (усиленная секреция меланофорного гормона).

Аддисоновая пигментация наиболее выражена в тех местах тела, которые свободны от одежды или больше всего подвергаются механическому раздражению. Она выражена еще и в тех местах, где отлагается больше пигмента при физиологических условиях или при беременности. Наиболее часто встречается грязно-коричневая, пятнистая пигментация на коже лица, шеи, кистей рук, живота в тех местах, где тесно прилегает белье, в области грудных сосков, а также по белой линии влагалища и заднего прохода. Очень рано появляется коричневатая пигментация на бороздках ладони (рис. 12), часто мы находим пигментацию и на конъюнктиве. Характерная пигментация слизистой оболочки рта будет разбираться в связи с обсуждением осмотра отдельных частей тела.

Возможно, что встречающаяся при акромегалии и базедовой болезни пигментация является следствием вторично возникающего гипокортицизма.

Этиология пигментных расстройств беременности еще не выяснена. Некоторые считают, что они связаны с усиленной выработкой эстрогена.

Нам мало известно о роли интермедины в образовании пигмента у людей. В настоящее время под нашим наблюдением находятся двое таких больных, у которых на основании характерной пигментации был поставлен диагноз аддисоновой болезни. Так как в одном случае у больного возникло повышенное кровяное давление (в 220 мм ртутного столба), мы вынуждены были отвергнуть диагноз. У другого больного пигментация появляется временами, и в течение нескольких часов меняется от черного до слабо коричневого цвета. На основании большой изменчивости окраски мы предполагаем какую-либо связь интермедины и меланофорной клетки.

Связь маточных пятен и веснушек с женским циклом и беременностью дает право думать о возможной связи пигментации и гонадов. Экспериментальное доказательство такой взаимосвязи, однако, еще отсутствует.

Подобным образом нам неизвестны причины отсутствия пигментации, витилиго и лейкодермы. На возможную роль коры надпочечников может указывать то, что при аддисоновой болезни мы можем найти витилиго с пигментированными краями.



Рис. 12. Коричневая пигментация борозд на ладони у больного аддисоновой болезнью

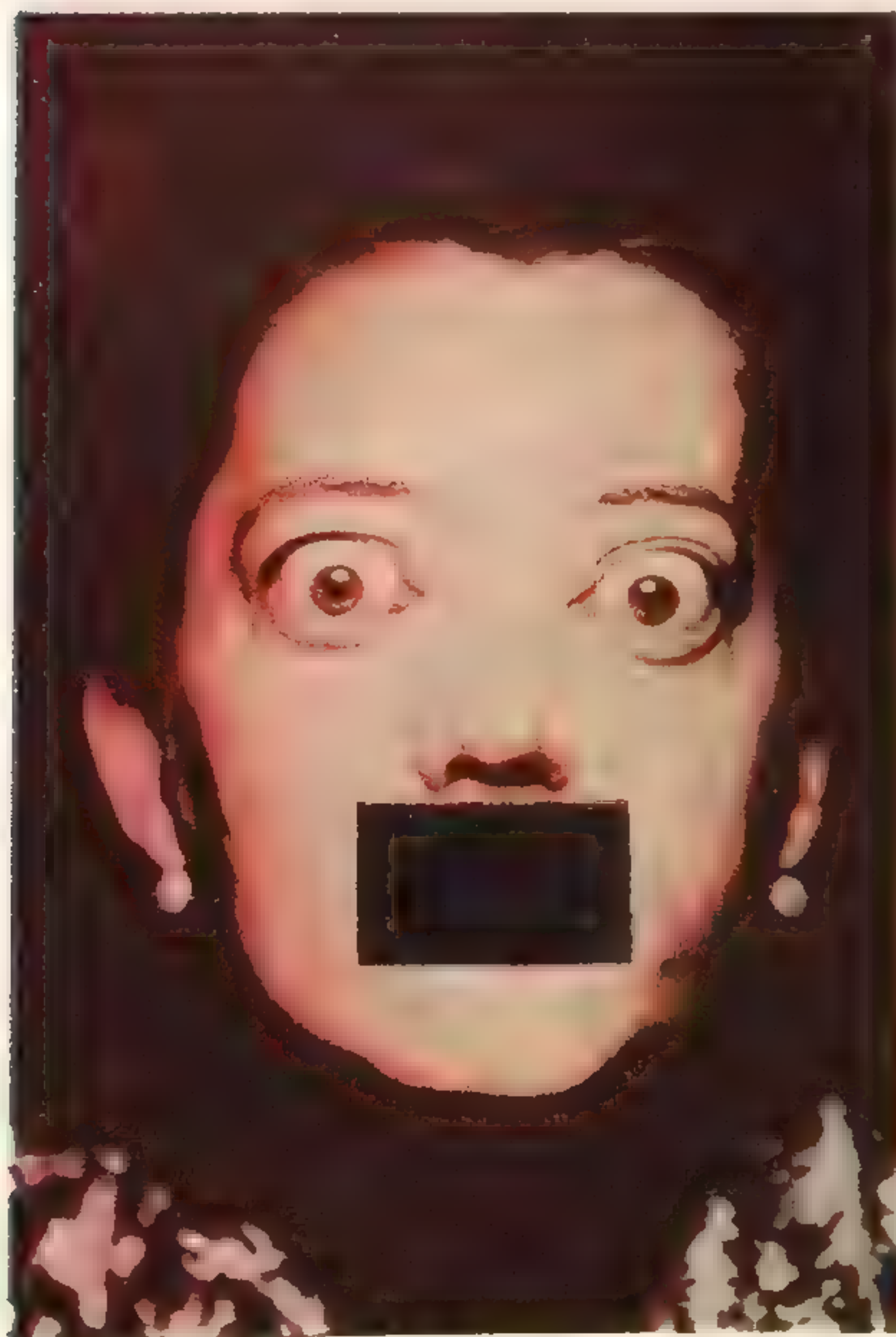


Рис. 13. Симптом Дальримпля

Поведение больного

Опытному эндокринологу многое может рассказать поведение больного. Неоднократно мы уже подчеркивали, что не только кора головного мозга влияет на эндокринную систему, но и эндокринные железы также воздействуют на кору головного мозга, возбуждая или тормозя ее. В зависимости от этого может измениться поведение больного: его движения могут стать более быстрыми или замедленными, речь его может стать быстрой или медленной. Изменяется и способность реагирования.

На первый взгляд поведение больного находится главным образом под влиянием тиреотропной-тироксинной системы. У больного, который ни на минуту не может оставаться в покое, говорит скороговоркой и плачет без видимой причины, легко можно диагностировать базедову болезнь, даже без наличия глазных симптомов. С другой стороны, у больного с замедленными движениями, медлительной речью, хриплым голосом и тупым выражением лица нетрудно заподозрить гипотиреоз. Эти же психомоторные реакции встречаются у больных, с какого бы уровня тиреотропной тироксинной системы не исходило заболевание.

Подробный осмотр отдельных частей тела больного

В основе диагностической работы терапевта лежит тщательное и подробное исследование. Любой врач вырабатывает себе, как бы произвольно, схему исследования. Благодаря этой схеме ничто не ускользает от его внимания. Надо рано приучать себя к подробному осмотру отдельных частей тела после его общего осмотра. Ниже постараемся вкратце изложить то, что мы в состоянии увидеть, осматривая отдельные части тела больных, и о каких эндокринных нарушениях можно сделать заключение на этом основании. Одновременно постараемся дать краткое описание патомеханизма отдельных симптомов, чтобы изложение не было сухим перечнем симптомов и помогло бы нам понять их взаимосвязь.

Осмотр головы

Надо приучать себя начинать подробный осмотр больного с головы. Поступать так надо по двум причинам: 1. на голове мы можем обнаружить большинство диагностических признаков, 2. голову можно обследовать не раздевая больного.

Нормальная форма головы обуславливается гармонией костного черепа и мягких частей. Такая гармония определяется прежде всего наследственными факторами. На их роль указывает почти полное сходство формы головы и черт лица у однояйцевых близнецов. С диагностической точки зрения нас это должно интересовать постольку, поскольку остерегает нас от ошибки поставить диагноз акромегалии на основании выдающихся скул и выступающих вперед верхних глазниц в том случае, если и у других членов семьи можно обнаружить такие же акромегалоидные признаки.

При осмотре головы мы обращаем наше внимание в первую очередь на изменения костного черепа. Череп может оказаться большим или маленьким. У гипофизарного гиганта или у больного акромегалией череп обычно большой. Вполне правильную форму имеет череп спорадического гиганта.

Череп гипофизарных гигантов часто обнаруживает акромегалоидные черты. Если череп имеет очень большие размеры, всегда надо думать о возможности гидроцефалии. Гидроцефалия, оказывая давление на гипоталамические центры, может привести к эндокринным нарушениям, например может вызвать преждевременное половое созревание, крайнее исхудание или, наоборот, ожирение. Наиболее бросающимися в глаза следует считать изменения черепа при акромегалии: выступающие вперед верхние края глазниц, выдающиеся скулы (pros. zygomatici), большой нос, прогнатия и овальное лицо. Из-за этих общих признаков все больные акромегалией очень похожи друг на друга. Характерное «антропоидное» лицо уже с первого взгляда сделает наш диагноз вероятным. Маленький череп в первую очередь характерен для гипопитуитаризма. Акромикрический череп является как бы зеркальным изображением акромегалического черепа. Он встречается чрезвычайно редко, поэтому не имеет диагностического значения. Если роднички закрываются поздно, они указывают на возможность гипотиреоза или рахита.

Изменения со стороны *мягких частей головы* связаны также с пониженной или повышенной работой гормона роста и тиреотропной-тироксинной системы. На кожу лица могут оказать влияние гиперфункция базофильных клеток (система АКТГ-кортизона) и собственные гормоны гонадов. Большое круглое лицо характерно для болезни Кушинга, гиперфункции коры надпочечников и гипотиреоза. Худое, впалое лицо наблюдается при болезни Симмондса и гипертиреозе. При рано наступающей гипофункции передней доли (гипофизарный карликовый рост) и поздно наступающей полной гипофункции передней доли (болезнь Симмондса) бросается в глаза морщинистая, сухая, истонченная кожа (геродерма). Нужно указывать и на часто встречающиеся склеродерматические изменения лица. Эндокринное происхождение этих изменений не подтверждено, но все же они гораздо чаще сопровождаются такими признаками, которые указывают на пониженную работу гипофиза, чтобы их совпадение считалось случайным. Утолщенная кожа у больных акромегалией образует большие складки, особенно в области затылка (cutis laxa). У больных, страдающих болезнью Кушинга, характерна плеторическая окраска лица и множественные акне, а также сальные пробки на коже. Сухое, одутловатое, бледное лицо обращает наше внимание на возможность микседемы. Кожа на лице у больных с гипертиреозом влажная, блестящая. Свежее, с хорошим тургором лицо девушек указывает на удовлетворительную гонадальную функцию. В случаях гиповаризма и затнувшегося полового созревания мы часто можем встретить «нечистую» кожу лица. Кожа лица евнухов нежная, тонкая и часто морщинистая в уголках глаз.

Нормальный или патологический *рост волос на голове и на лице* зависит, в первую очередь, от воздействия аденогипофиза и гормональной системы надпочечников, но тиреотропная-тироксинная система и система гонадотропа-эстрина также играют важную роль в количественном и качественном образовании волосяного покрова и в его распределении. Нельзя игнорировать и семейные факторы, которые, особенно у мужчин, могут играть немаловажную роль в возникновении преждевременного, раннего облысения. Кроме наследственного фактора, облысение у обоих полов говорит о пониженной функции передней доли гипофиза или щитовидной железы. Пышные волосы встречаются у обоих полов при акромегалии и гипогонадизме. Облысение женщин по мужскому типу (на лбу и висках) говорит в пользу

болезни Кушинга или синдрома Кушинга. Известно, что при базедовой болезни у женщин часто выпадают волосы. Литературные данные и наши исследования подтверждают, что гнездная плешивость часто сопровождается гипофункцией гипофиза и гипоталамуса. Отсутствие наружной трети бровей — характерно для микседемы. Изменение качества волос нередко указывает на изменение работы щитовидной железы. Тонкие волосы встречаются при базедовой болезни, тогда как при микседеме волосы становятся грубыми, жесткими и хрупкими. Женщины, страдающие гипертиреозом, часто рано седеют. О пышных, тонких волосах евнухов уже говорилось. Редкие усы и борода у мужчин указывает на гипофункцию передней доли и половых желез. Патологический рост усов и бороды у женщин указывает на базофильную гиперфункцию, на гиперфункцию коры надпочечников или на наличие вирилизирующих опухолей.

Большинство изменений со стороны *глаз* указывают на возможность нарушения работы тиреотропной-тироксинной системы и системы паратгормона. Особые симптомы глаз сигнализируют о наличии базедовой болезни. Беспокойно двигающиеся глаза, неподвижное, маскообразное выражение лица, блестящие — отчасти от усиленного слезоотделения — глаза и экзофтальм уже с первого взгляда замечаются эндокринологом. Кстати сказать, односторонний экзофтальм нередко встречается при базедовой болезни. К числу характерных глазных признаков при базедовой болезни относится хемоз конъюнктивы (отечное пропитывание), который не является следствием конъюнктивита, вызванного экзофтальмом. *Вокруг глаз* также можно найти признаки, характерные для базедовой болезни. Так, одним из ранних признаков следует считать отек верхнего века. Благодаря ретракции верхнего века расширяется глазная щель, вследствие чего белизна склеры заметна вокруг роговицы (*симптом Дейлримпля*) (рис. 13). При гипотиреозе и ожирении глазная щель суживается. — Редкое мигание является признаком базедовой болезни. Изучение различных симптомов со стороны глаз не относится к разделу осмотра; о них мы будем говорить подробно в специальном разделе. В некоторых случаях тяжелых нарушений глубокие координационные нарушения глазных мышц часто обнаруживаются невооруженным глазом тогда, когда у больного наблюдается косоглазие в случаях одностороннего или более выраженного на одной стороне экзофтальма. Спонтанный нистагм обычно присоединяется к пигментозному ретиниту. В первом случае мы будем искать другие признаки гипотиреоза, в последнем — признаки синдрома Лауренс—Мун—Бидля. Инъецированные конъюнктивы встречаются при таких эндокринных заболеваниях, которые сопровождаются повышением кровяного давления: в первую очередь при феохромоцитоме, при болезни Кушинга и синдроме Кушинга. Воспаление края века и экзема сравнительно часто встречаются при гипотиреозе и сахарном диабете. Ксантелазмы на веках говорят, кроме заболеваний печени и желчного пузыря, о сахарном диабете. Врожденная катаракта является признаком гипотиреоза и лимфатико-гипопластического диатеза. При катаракте молодых или пожилых людей мы прежде всего должны думать о возможности гипопаратиреоза и сахарного диабета.

Уши дают сравнительно небольшое число эндокринных признаков. Если они велики и расположены немного сзади на черепе, мы можем думать о возможности акромегалии. При этом заболевании, из-за чрезмерного развития костей лица, уши как бы отодвигаются назад. В случае синеватого оттенка

ушных хрящей, если кожа тела обладает темным оттенком и на конъюнктивах видны коричневатые пятна, всегда надо провести дифференциальную диагностику между аддисоновой болезнью и охронозом.

Для эндокринологических выводов изменения со стороны *носа* дают более ценные данные. Недостаточное развитие носовых костей может иметь начало еще в ранней зародышевой жизни или позже, когда процессами дифференциации руководит уже тиреотропная-тироксинная система, работающая под влиянием нервных импульсов. Среди прочих причин на развитие лицевых костей гормон роста тоже оказывает влияние. Каков бы ни был процесс, приводящий к слабому развитию носовых костей, результат будет всегда один и тот же; впадение корня носа, т. е. образование седловидного носа, что чаще всего указывает на гипотиреоз и реже — на пониженную функцию передней доли. Периодическое, повторяющееся через каждые 4 недели, носовое кровотечение говорит о возможности викарной менструации.

Язык и губы утолщаются при акромегалии и гипотиреозе, особенно это относится к врожденной форме последнего (спорадический кретинизм). При монголоидном идиотизме, также как и при врожденной микседеме, язык не помещается во рту ребенка. Однако причина высунутого языка при двух заболеваниях различна, при врожденной микседеме язык оказывается больше, чем полость рта, при монголоидном идиотизме наоборот — полость рта оказывается слишком малой, по сравнению с языком. Язык может растрескиваться при сахарном диабете. *Пиорею* мы часто наблюдаем при сахарном диабете, гипотиреозе и гипооваризме, стоматит — при сахарном диабете. *Гипертрофированные миндалины* и гиперплазия лимфатического кольца зева часто встречаются при гипофункции коры надпочечников, лимфатико-гипопластическом диатезе и гипотиреозе. Слюнотечение может являться признаком гипертиреоза, сопровождаемого перевесом симпатической нервной системы. Сухость рта встречается при гипотиреозе (благодаря уменьшенному слюноотделению и постоянно открытому рту) и при диабете с выделением обильного количества сахара с мочой. Очень характерны для аддисоновой болезни скорее темные, дымчато-серые, чем коричневые, пигментные пятна на слизистой оболочке щек и десен.

Нарушения развития *прикуса* связаны с неполноценной работой тиреотропной-тироксинной системы. Позднее прорезывание молочных зубов или же нарушения последовательности прорезывания обращают наше внимание в сторону гипоантуитаризма и гипотиреоза. При монголоидном идиотизме нередко отмечается позднее прорезывание молочных зубов (после 4-х лет). Те эндокринные нарушения, которые приводят к преждевременному созреванию, одновременно вызывают раннее прорезывание зубов. Таким образом, раннее появление зубов указывает на возможность гиперантуитаризма, гиперкортикализма и опухоли эпифиза. Если у новорожденного уже имеются зубы, тогда можно предполагать наличие гипертироксинизма у матери во время беременности. Широкие, квадратные, далеко стоящие друг от друга зубы встречаются при акромегалии. Чрезмерное развитие челюсти представляет много места для роста зубов. Наоборот, при гипопитуитаризме, не находя места из-за слабого развития челюстей, зубы плохо и беспорядочно располагаются один возле другого; клыки обычно узкие, резцы имеют нормальные размеры. При гипотиреозе медиальные резцы долгое время остаются единственными, и поэтому мы встречаем во рту у ребенка большие, лопатообразные зубы. Когда же прорезываются латеральные, то для них уже не

хватает места и они остаются очень узкими. Размеры клыков, пока еще неизвестно почему, находятся в тесной связи с работой коры надпочечников. При гиперкортикализме очень часто встречаются клыки непривычно больших размеров, в то время как при гипадении клыки обычно узки. Было отмечено отсутствие латеральных резцов при евнухизме. Нижняя прогнатия характерна для акромегалии, верхняя прогнатия говорит о пониженной функции передней доли гипофиза. Прикус будет неправильным при врожденном гипотиреозе или при гипотиреозе раннего возраста. Уменьшение содержания извести и кариес зубов встречаются при многих эндокринных заболеваниях. Плохое состояние зубов при гипотиреозе объясняется, по меньшей мере, двумя причинами: 1. нарушением отложения кальция и 2. умственной тупостью больных гипотиреозом, вследствие чего они пренебрегают уходом за зубами и полостью рта. Кариес, наблюдаемый часто при гипертиреозе, связан с повышенным выделением кальция. Изменения со стороны зубов при гипотиреозе могут являться прямым последствием гипофункции передней доли. Известно, что околощитовидные железы играют решающую роль в обмене фосфора и кальция. Поэтому понятно, что при различных заболеваниях околощитовидных желез мы часто встречаемся с патологическими изменениями со стороны зубов. При гипопаратиреозах зубная эмаль утончается, рано возникают дефекты и наступает декальцификация дентина. Чрезмерная декальцификация приводит к рассасыванию корней зубов, вследствие чего зубы начинают рано выпадать. При беременности и кормлении повышается потребность организма в кальции, и поэтому часто наблюдается кариес. По литературным данным, считают, что синеватый оттенок зубов характерен для гипопитуитаризма.

Осмотр шеи

В области шеи располагаются следующие эндокринные железы: щитовидная железа и околощитовидные железы, каротидный клубочек и иногда вилочковая железа, если она переходит через край рукоятки грудины.

Короткая, толстая шея («бычья шея») характерна для больных болезнью Кушинга, правда, она встречается еще при акромегалии, болезни Фрёлиха, гипотиреозе и монголоидизме. Короткая, толстая с широким основанием шея («шея сфинкса»), характерна для овариального агенеза.

Среди различного типа увеличений объема шеи наибольшее диагностическое значение имеют зобы различного типа. Диффузные и узловатые зобы распознаются уже с первого взгляда, и так как различные гипер-, нормо- и гипофункциональные зобы сопровождаются еще и другими — при осмотре легко обнаруживаемыми — признаками, большинство заболеваний щитовидной железы легко распознается простым осмотром.

Реже на шее встречаются небольшие узлы, выступающие над уровнем кожи. Их обычно считают за увеличенные лимфатические узлы. Надо помнить, что при почечнокаменной болезни или при спонтанных переломах последние обращают внимание эндокринолога на аденому околощитовидных желез.

Феохромоцитома, берущая свое начало из каротидного клубочка, также может быть видна на одной стороне шеи. Если повышение кровяного давления наступает приступами, мы должны думать о возможности феохромоцитомы.

На худощавой шее, если имеются соответствующие сопутствующие признаки, отсутствие щитовидной железы может бросаться в глаза.

Увеличение шейных лимфатических узлов указывает — кроме заболеваний кровотворной системы — на возможность лимфатико-гипопластического диатеза.

При гипотиреозе наблюдается отложение жировой клетчатки в надключичной ямке. При болезни Кушинга сзади, на нижней части шеи отмечается «жировой горб». «Скачущий пульс» наблюдается на сонных артериях при гипертиреозе, и пульсация яремных вен — при загроудинном зобе или гиперплазии вилочковой железы.

Осмотр грудной клетки

Форма грудной клетки определяется костным скелетом и связанными с ним мягкими частями. Костный скелет находится под влиянием системы фибона (гормона роста), мягкие части, кроме этого, — еще под воздействием коры надпочечников и гонад. *Короткая, широкая грудная клетка* (бочкообразная или эмфизематозная грудная клетка) встречается при базофилизме. *Высокая и широкая* — при гиперфункции гормона роста, *узкая и плоская грудная клетка* встречается при гипофункции передней доли при условии, что невроэндокринное нарушение началось в молодом возрасте. Грудная клетка в форме «щита», с далеко стоящими друг от друга грудными сосочками встречается при синдроме Тёрнера.

Наиболее бросающиеся в глаза изменения в эндокринном отношении встречаются со стороны *грудных желез*. *Большие, свисающие* грудные железы отмечаются при церебральном типе ожирения, болезни Кушинга, синдроме Морганьи и гипогонадизме. В последнем случае большие (гипертрофированные) грудные железы состоят почти исключительно из жировой клетчатки. Псевдогипертрофия, а также хронические мастопатии приводят к увеличению грудных желез эндокринного происхождения. *Атрофированные грудные* железы говорят в пользу гипоантуитаризма или вирилизующего процесса. Грудные железы не развиваются или остаются маленькими при женском евнухоидизме. Односторонняя аплазия грудной железы у больной синдромом Морганьи, по всей вероятности, связана с отсутствием реактивности на периферии (синдром Seabright Bantam). *Гинекомастия* у мужчин указывает на наличие процесса феминизации или возникает вследствие опухолей или атрофии яичка (например, синдром Клинефелтера), или же благодаря нарушению деятельности печени (например, цирроз Лаэннека). После лечения препаратами эстрогена, тестостерона и даже стероидами коры надпочечников может возникать гинекомастия. *Галакторея* у женщин обращает внимание на возможность беременности, у мужчин — на опухоль гипофиза или гипоталамуса, или же на возможное наличие опухоли, берущей свое начало от гонад. Галакторея может наступать после кастрации и во время климакса. Общеизвестно выделение «молока ведьмы» у новорожденных. *Выраженная волосатость* грудной клетки и грудных желез женщин указывает на возможность синдрома Кушинга. *Отсутствие волос в подмышечной впадине* обращает наше внимание на возможность гипопитарной или периферической микседемы. При классической форме болезни Симмондса волосы подмышечной впадины выпадают. Если атрофические полоски возникают на сравнительно небольших грудных железах, мы будем думать

о возможности болезни Кушинга. Темная пигментация околососкового кружка обращает наше внимание на беременность или аддисонову болезнь. *Расширенные вены* грудной клетки указывают на возможность медиастинальной опухоли, которая может быть гиперплазированной вилочковой железой или вирилизующим раком вилочковой железы.

В случае сильно и учащенно пульсирующего верхушечного толчка, особенно за пределами нормальной границы, надо думать о возможности тиреотоксикоза или такого эндокринного заболевания, которое сопровождается гипертонией.

Глубокое, равномерное дыхание у бессознательного больного обращает внимание на возможность ацидоза вследствие сахарного диабета.

Горб на спине может происходить от гиперпаратиреоза или от рака предстательной железы и яичника, но причиной его могут быть и метастазирующие злокачественные опухоли другого эндокринного происхождения.

Осмотр живота

В случае большого живота прежде всего надо думать о беременности и ожирении. Характерность живота определяется подкожной жировой клетчаткой. Круговое отложение жира на животе (опоясывающее ожирение, *girdle-obesity*) характерно для болезни Кушинга. Выпяченный живот встречается при гипотиреозе и монголизме. Отвислый живот наблюдается при церебральном типе ожирения. Выраженная жировая подушка на бугорке Венеры является признаком гипооваризма.

Живот может быть увеличен в размере из-за овариальной кисты или асцита.

Множество пурпурно-красных широких или узких атрофических полосок указывают на наличие болезни Кушинга лишь тогда, когда они возникают на ожиревшем животе.

Выраженный гирсутизм живота женщин в первую очередь указывает на возможность кортикогенитального синдрома, и во вторую — на гипопизарный базофилизм (болезнь Кушинга). Признаком гиперкортикализма женщин следует считать мужской тип лобка. Женский тип лобка встречается у мужчин при различных формах гипогонадизма. Отсутствие лобка указывает на раннюю или позднюю гипофункцию передней доли или на полное отсутствие функции с ее стороны.

Темная пигментация белой линии живота у женщин говорит в пользу беременности. У обоих полов она указывает на возможность аддисоновой болезни.

Выпячивание над пупартовой связкой, если на той стороне мошонка пуста, дает возможность поставить диагноз *крипторхизма*.

Осмотр половых органов

Осмотр наружных половых органов непосредственно относится к осмотру живота. Наружные половые органы и половые железы у мужчин хорошо изучаемы невооруженным глазом.

Деятельность половых желез находится главным образом под влиянием гипоталамуса—аденогипофиза, поэтому на основании недоразвитости наруж-

ных половых органов у обоих полов можно сделать заключение о возможности гипофункции передней доли гипофиза. При этом у мальчиков наблюдаются *маленький половой член и маленькие яички*, у девочек — *недоразвитие срамных губ*. Преждевременно *сильно развитый* половой член, наравне с другими признаками половой зрелости, говорит в пользу опухоли вилочковой железы и области ее, далее, в пользу базофильной аденомы и опухоли коры надпочечников. Среди этих заболеваний только базофильная аденома сопровождается истинным преждевременным созреванием, касающимся и яичек. Приапизм встречается в начальном периоде акромегалии. В случае *аномалий развития со стороны наружных половых органов у мальчиков* (эписпадии, гипоспадии, открытая, наподобие влагалища, мошонка) предполагаем, что нарушение функции гипофиза и коры надпочечников наступило уже в ранней зародышевой жизни. В случае более тяжелых нарушений половой дифференциации весьма вероятно, что расстройство предшествовало образованию эндокринных желез, значит, оно не является эндокринным по своему происхождению. В таких случаях мы говорим — по Кавадиасу (1947) — о заболеваниях, связанных с глубокими конституциональными нарушениями. В случае истинного гермафродитизма надо предполагать, что нарушение касается наиболее древних химических организаторов, генов и эвокаторов.

Развитый по форме полового члена клитор у девушек и развитые большие срамные губы говорят о гиперплазии коры надпочечников, начавшейся уже в ранней зародышевой жизни (женский псевдогермафродитизм). Истинное преждевременное половое созревание у девушек, сопровождаемое менструацией, указывает на опухоль гранулезной клетки. Ложное преждевременное половое созревание указывает на развитие опухоли коры надпочечников в начале постнатальной жизни. Последнее всегда сопровождается гетеросексуальными явлениями. Базофильные опухоли аденогипофиза и гиперфункционирующие опухоли гонад могут сопровождаться преждевременным половым созреванием.

Осмотр конечностей

Изменения со стороны конечностей относятся отчасти к мягким частям, отчасти к *костному скелету*.

Для гипогонадизма и ранних эозинофильных опухолей передней доли характерны *длинные верхние конечности* (большое расстояние растяжения), но всегда надо думать и о спорадическом гигантском росте, особенно, если абсолютная длина конечностей хотя и велика, но в отношении размера верхней половины тела все же нормальна. *Короткие верхние конечности* встречаются при гипергонадизме, гиперфункционирующих опухолях надпочечников и опухолях вилочковой железы. Чрезмерно широкие или длинные кисти указывают на акромегалию, *короткие кисти* с заостренными тонкими пальцами указывают на акромикрию. Из числа уродств пальцев эндокринным значением обладают *полидактилия* и *синдактилия*, которые, в случае ожирения по фрэлиховскому типу, указывают на наличие синдрома Лауренс—Мун—Бидля. Бросающаяся в глаза короткая кисть с очень коротким — не достигающим последней фаланги IV пальца — мизинцем является признаком гипофункции гипофиза-гипоталамуса. Очень трудно

отдифференцировать монголоидный идиотизм от врожденной микседемы. На основании короткой второй фаланги мизинца можно с уверенностью поставить диагноз монголоидного идиотизма.

«Руки акушера» характерны для приступа тетании.

Более выраженная жировая подушка плеч придает округлую форму женским плечам и поэтому причисляется ко вторичным половым признакам. Плечо с чуть видными контурами мышц является признаком вирилизации у женщин. Пухлые руки встречаются при ожирении церебрального типа, синдроме Морганьи и гипотиреозе. Худые руки, если имеется одновременно опоясывающее ожирение, характерны для болезни Кушинга. Жировой браслет над запястьем и выраженная жировая подушка на тыльной поверхности кистей (кисти, как лапы) встречаются при гипотиреозе.

Выраженная пигментация кожи может бросаться в глаза на верхних конечностях так же, как и на других частях тела. Особенно это касается тыльной поверхности кистей, которые доступны солнечным лучам, и бороздок ладони (рис. 9). Все это, параллельно с другими признаками, указывает на возможность аддисоновой болезни. Ладонь больных базедовой болезнью влажна от потоотделения, в то время как сухость и шелушение кистей при гипотиреозе и болезни Симмондса сразу бросается в глаза. Волосы подмышечной впадины выпадают при периферической или гипофизарной микседеме и их вовсе не бывает при гипофункции передней доли и евнухоидизме. Ломкость ногтей наблюдается при гипотиреозе и гипопаратиреозе. Волосатость предплечья указывает на болезнь или синдром Кушинга.

Мягкие части и костный скелет фаланг сильно изменяются при склеродерме. При этом часто имеются признаки, указывающие на гипофункцию передней доли гипофиза.

Длинные нижние конечности встречаются при спорадическом гигантском росте и, в сочетании с относительно небольшим размером верхней половины тела, при гипогонадизме (длинноногие люди). Стопы при акромегалии бывают двух типов: чаще — широкие и реже — длинные. При акромегалии иногда один палец длиннее и толще других (полицинельный палец). Полидактилия и синдактилия нижних и верхних конечностей характерны для синдрома Лауренс—Мун—Бидля. В одном из наших случаев на кистях и стопах имелись 6—6 пальцев; лишние пальцы были удалены по просьбе родителей путем операции вскоре после рождения. Короткие и тонкие нижние конечности встречаются при раннем и полном гипоантуитаризме (гипофизарный карликовый рост). Короткие и толстые нижние конечности встречаются при всех формах преждевременного полового созревания и гипотиреозе. Иногда потребуется дифференцировать их от хондродистрофии и рахита.

Эндокринологическое значение признаков, наблюдаемых при осмотре нижних конечностей, в основном то же, что и в отношении верхних конечностей. Выраженная жировая подушка бедер является особенностью женщин, и ее исчезновение указывает на возможность вирилизации. Чрезмерное ожирение ягодичной области наблюдается при гипооваризме и церебральном типе ожирения. Большая жировая подушка над вертелами является гипоовариальным признаком. Чрезмерное ожирение ягодичной области встречается при стеатофигии, которая — по нашему мнению — относится к числу ожирений церебрального типа и при липодистрофии (болезнь Симонса). Возможно гипоталамическое происхождение этих заболеваний. При болезни Симмондса жировая подушка ягодичной области почти пол-

ностью исчезает. *Выраженное ожирение бедер и ног* встречается при ожирении церебрального типа (гипоталамического) и гипотиреозе, в то время как относительно *худые бедра и ноги* в случае опоясывающего ожирения указывают на болезнь Кушинга. Хорошо очерченное втяжение на бедрах обращает внимание на возможность липодистрофии от инсулина.

ПАЛЬПАЦИЯ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

При эндокринных заболеваниях часто можно встретить изменения, доступные для ощупывания. Увеличение в объеме поверхностно расположенных эндокринных желез видно невооруженным глазом. Такое обстоятельство, однако, не делает ощупывание излишним. Палец при ощупывании может обнаружить такие тонкие изменения, которые остаются скрытыми во время осмотра. Путем ощупывания мы получаем сведения относительно консистенции эндокринной железы, о гладкости или узловатости ее поверхности, что дает нам право — в данном конкретном случае — сделать заключение относительно доброкачественности или злокачественности увеличения железы. Опухоли эндокринных желез, расположенных в полости живота, распознаются почти исключительно с помощью ощупывания.

Кроме непосредственных сведений относительно эндокринных желез, ощупывание дает нам еще и другие данные. Невроэндокринные нарушения часто проявляются в тех местах, которые хорошо доступны пальпации, и на основании данных ощупывания мы можем сделать заключения относительно некоторых эндокринных заболеваний. Мягкая, увеличенная щитовидная железа непосредственно поддается пальпации, иногда можно ощущать вибрацию. Диагноз базедовой болезни может быть поставлен на основании ощупывания шеи, что подтверждается пальпацией кожи, которая при этом оказывается влажной и теплой на ощупь.

Если некоторые эндокринные железы не пальпируются, например щитовидная железа, яичко, то и это может иметь диагностическое значение.

Пальпация эндокринных желез

Ощупывание *щитовидной железы* дает больше всего сведений в эндокринном отношении. Пальцами мы определяем диффузность или узловатость зоба. При пальпации определяем мягкость, губчатость или твердость его, и, таким образом, на основании простого ощупывания мы в состоянии сделать заключение относительно его функции, т. к. мягкий, губчатый и теплый на ощупь зоб, особенно если над ним ощущается вибрация, указывает на гиперфункцию. Узловатый зоб, если имеются и соответствующие другие признаки, дает право думать о возможности периферической glandулярной токсической аденомы. Опытные пальцы могут определить эффективность лечения препаратами йода; уже после нескольких дней приема лекарств щитовидная железа уплотняется и ее поверхность становится зернистой. *Struma lignosa* на самом деле имеет деревянную твердость, как щитовидной железы на ощупь твердый, как хрящ. Чтобы правильно оценивать данные пальпации, надо знать, что во время полового созревания щитовидная железа развивается быстрее, чем другие образования шеи, и поэтому в период полового созревания наблюдается «вздутая шея», которая после

достижения половой зрелости подвергается обратному развитию и шея принимает физиологические размеры. В случае больших эндемических зобов пальпируется обызвествление, как признак дегенерации. Киста, расположенная в зобе, также определяется с помощью пальпации. У худощавых людей и детей можно определить аплазию или атрофию щитовидной железы.

Надо знать, что узел, расположенный по краям грудиноключнососковой мышцы, величиной с лесной орех или больше, может быть аденомой *околощитовидных* желез. Если узел на ощупь оказывается зернистым и если на противоположной стороне ощупывается подобный узелок, тогда с большей вероятностью говорят о гиперплазии околощитовидных желез.

Объемистые опухоли *надпочечников* поддаются определению при ощупывании живота; данные пальпации вместе с соответствующими клиническими признаками могут указывать на наличие аденомы коры надпочечников или хромаффинной опухоли мозгового вещества. В случае быстро развивающихся опухолей мы должны думать о раковом поражении коры надпочечников с сопутствующими признаками эндокринной активности или о бластоме мозгового вещества, не обнаруживающей эндокринной деятельности (симпато-невробластома). По ходу брюшной аорты иногда пальпируются хромаффиномы (параганглиомы).

В случае спонтанных приступов гипогликемии бывает, что прощупывается опухоль в области пупка. При этом должно возникать подозрение на наличие инсуломы или рака инсулярного аппарата. Напомним об одном случае, в котором гипогликемические приступы были связаны с наличием ретроперитонеальной саркомы. В другом случае приступы возникли вследствие того давления, которое было оказано чрезмерно увеличенной селезенкой на поджелудочную железу.

Опухоли *яичника* часто ощущаются при пальпации живота, но все же чаще всего требуют бимануального внутреннего исследования. «Гинекологическая пальпация» особенно важна в случае вирилизующих опухолей. С ее помощью можно определить овариальное происхождение процесса (арренобластома, овомаскулинома, лютеома), что определяет одновременно и место терапевтического вмешательства. В случае суперфеминизации или женского преждевременного полового созревания получение таких результатов при пальпации подтверждает диагноз опухоли гранулезной клетки.

Нельзя забывать, что быстро развивающаяся «опухоль» живота может быть беременной маткой.

Ощупывание позволяет нам получать данные относительно величины и консистенции *яичек* и определить, опустились ли они в мошонку. Пустота одной или обеих сторон мошонки еще не подтверждает диагноз крипторхизма. Может быть, живой кремастерный рефлекс вызывает поднятие яичек, что часто наблюдается именно во время обследования. В этих случаях мать обычно рассказывает, что при купании ребенка в теплой воде она ощущает яички на месте. Пустота мошонки может иногда означать отсутствие яичек с одной или обеих сторон (аплазия яичек).

Диагноз крипторхизма ставится только в том случае, если мошонка постоянно пуста и если войдя одним пальцем в паховый канал, другой рукой пальпируя над пупартовой связкой, мы производим надавливание сверху вниз и внутрь и при этом нашим пальцем, расположенным в паховом канале, ясно прощупываем яичко. Определение величины яичка, если оно располагается в мошонке, производится или с помощью сантиметра или тестометра, а также

сравнением с каким-нибудь предметом известного объема (горошина, боб, лесной орех, орех, слива).

В то время как до достижения половой зрелости важно определение величины яичек, у взрослых важно определить их консистенцию. Мягкая консистенция яичка иногда раньше указывает на его атрофию, чем уменьшение объема. Опытные пальцы ощущают тонкие изменения консистенции яичка и легко распознают потерю эластичной консистенции яичками при разрастании соединительной ткани, когда яички уплотняются. Заболевания яичек неэндокринного происхождения — туберкулез, гумма, воспаление после паротита, гоноррея и неэндокринные опухоли — определяются с помощью пальпации, если имеются еще и другие необходимые данные. Все заболевания яичка могут привести к эндокринным нарушениям, и поэтому распознавание их очень важно.

Надо стараться не спутать яички или опухоли их при расположении их над или под пупартовой связкой с увеличенным паховым лимфатическим узелком.

ЗНАЧЕНИЕ ПЕРКУССИИ И АУСКУЛЬТАЦИИ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Эндокринные железы, расположенные в полости тела — при обычных обстоятельствах — не поддаются непосредственному физикальному обследованию. Некоторые увеличенные эндокринные железы *при перкуссии* иногда дают, по сравнению с окружающими тканями, притупление. *Притупленный перкуторный звук над рукояткой грудины может означать персистирующую вилочковую железу, ее рак или загрудинный зоб.*

Эндокринные опухоли брюшной полости не только пальпируются, а иногда определяются перкуссией.

Аускультация в эндокринной диагностике не имеет большого значения. Акустический феномен над эндокринными железами почти никогда не выслушивается. Единственное исключение: *дующий систолический шум над гиперфункционирующей щитовидной железой.* Подобный шум выслушивается иногда по краю грудины в первом и втором межреберьях.

Те эндокринные заболевания, которые затрудняют работу сердца, со временем вызывают его гипертрофию и позже расширение, что и определяется при перкуссии. Болезнь Кушинга, базедова болезнь, микседема, сахарный диабет, гиперпаратиреоз могут привести к гипертрофии сердца. Большое сердце у больных с акромегалией является частичным проявлением спланхномегалии.

Над сердцем и легкими иногда можно выслушивать последствия эндокринных заболеваний. Над гипертрофированным и потом расширенным сердцем можно выслушивать шумы, характерные для относительной недостаточности клапанов или относительного стеноза отверстия, — эти последние возникают, например, при атеросклерозе аорты и при сахарном диабете. *Pulsus sonans* характерен не только для недостаточности клапанов аорты, но и для базедовой болезни.

Если над легкими мы выслушиваем застойные явления и при выслушивании сердца порок не отмечается, необходимо думать о возможности эндокринной причины декомпенсации. Надо помнить и по сей день классические слова *Мёбиуса*: «Больные базедовой болезнью страдают заболеваниями сердца и умирают от заболеваний сердца».

Литература

- Брейтман, М. Я., Клиническая семиотика и дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. Медгиз, Ленинград 1949.
- Budai, L., Orvosi alkattan (Учение о типах конституции для врачей). Magy. Orv. Könyvk. Társ., Budapest 1943.
- Cawadias, A. P., Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine. Frederic Muller Ltd., 20. London 1947.
- Erdheim, J., Über Hypophysengangeschwülste und Hirncholesteatome. Sitzungsber. d. k. Akad. d. Wissensch. Math. Naturw., Wien 113, 537 (1904).
- Julesz, M.—Szatmári, É.—Rév, J., Alopecia areata kezelése ammoniumchloriddal (Лечение alopecia areata нашатырем). Orv. Hetilap 93, 1121 (1952).
- Mansfeld, G.—Mueller, F., Der Einfluß des Nervensystems auf die Mobilisierung von Fett. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettwanderung. Pflüger's Archiv 152, 61 (1913).
- Martin, Anthropometrie. Springer, Berlin 1929.
- Рохлин, Д. Г., Рентген-остеология. Ленинград 1936. цит.: Брейтман, III. 73.
- Шерешевский, Н. А.—Васюкова, Е. А., О так называемом вирилизме. Клин. Мед. 26, 9, 17 (1949).
- Stratz, Die Darstellung des menschlichen Körpers in der Kunst. Berlin 1914.
- Wilkins, L., The Diagnosis and Treatment of Endocrine Disorders in Childhood and Adolescence. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois 1950.
- Wolf, W., Endocrinology in Modern Practice. 822. W. B. Saunders Comp., 1936.

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕРЕНИЯ ТЕМПЕРАТУРЫ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Процессы обмена веществ сопровождаются образованием тепла. С другой стороны, известно, что нормальное совершение процессов обмена веществ требует наличия соответствующей температуры. Организм человека поддерживает свою температуру с помощью сложной регуляции. Температуре является задачей эндокринной системы, которую она выполняет под управлением тепловых центров гипоталамуса. С точки зрения регуляции температуры тела передние и боковые ядра гипоталамуса противодействуют задним ядрам. Раздражение переднего гипоталамического поля путем согревания активизирует механизм отдачи тепла и тем самым вызывает снижение температуры тела у кошек. Двустороннее повреждение переднего гипоталамуса, наоборот, вызывает временную гипертермию у животного благодаря невозможности теплоотдачи. Под влиянием фарадизации бокового гипоталамического поля одновременно вступают в действие все те механизмы, в результате которых усиливается теплопродукция: суживаются сосуды, шерсть взъерошивается, возникает тахикардия и усиливаются процессы обмена веществ. Дрожание, возникающее одновременно с вышеперечисленными явлениями, может происходить со всех супраспинальных уровней нервной системы, но все же индуцируется в основном от гипоталамуса. Эти реакции представляют собой проявления симпатической функции, вопреки тем, которые связаны с парасимпатической деятельностью, вызванной раздражением переднего гипоталамуса. Деструкция бокового гипоталамуса и медиальной части заднего гипоталамуса влечет за собой гипотермию и неспособность дать регуляторный ответ на воздействие холода. Клиника заболеваний человека может дать многочисленные примеры того, как повреждение переднего гипоталамуса сопровождается продолжительным и выраженным лихорадочным состоянием, в то время когда повреждение задних ядер, наоборот, влечет за собой гипотермию.

Лихорадочное состояние может быть вызвано и со стороны корковых полей.

Видимо, проба Холло с опиумом и пирамидоном пригодна для дифференциации лихорадочных состояний, связанных с нарушением работы центральной нервной системы, от лихорадки, возникающей в результате инфекции. Проба производится следующим образом: по меньшей мере 2 дня подряд надо давать пирамидон по 1,5 г в день, начиная с 0,3 г, после чего каждые 2 часа по 0,1 г. Затем на протяжении 2 дней назначаем опиум всего 0,14 г в день, начиная с 0,04 г экстракта опия два раза через час и продолжая давать по 0,02 г три раза через каждые два часа. *Нервная лихорадка обычно прекращается под влиянием опия, а инфекционная под влиянием пирамидона.* Повышение температуры тела на нервной почве очень часто прекращается и под влиянием дачи ресерпина.

В невроэндокринологии диагнозом центральной лихорадки часто нельзя довольствоваться, надо стараться достичь более точной локализации. При подозрении лихорадки гипоталамического происхождения путем различных проб с симпатикомиметическими или парасимпатикомиметическими препаратами мы можем иногда с большей точностью выяснить повреждение определенной части гипоталамуса. Если повышение температуры вызвано повреждением переднего гипоталамуса, препараты, раздражающие парасимпатическую нервную систему (например, простигмин, ацетилхолин), могут снизить температуру, но только при условии, что повреждение не тяжелое. Повышение температуры вследствие раздражения боковых и задних гипоталамических полей может быть сведено на нет применением препарата, парализующего симпатическую нервную систему (гинерген). Проведение этих проб в данном конкретном случае логично и рекомендуется.

Гипофиз воздействует на терморегуляцию в двух направлениях: отчасти он оказывает воздействие с помощью путей, идущих через воронку, а отчасти — посредством тиреотропной-тироксинной системы. Опухоль гипофиза, растущая от турецкого седла по направлению вверх, может непосредственно повреждать или раздражать тепловые центры гипоталамуса. До настоящего времени еще неизвестен гормональный медиатор гипофиза, участвующий в терморегуляции. Мы знаем о связи тироксина и половых гормонов с температурой и прежде всего думаем о тиреотропном и гонадотропном гормонах (в основном пролан-А). Экстракты задней доли гипофиза повышают температуру тела.

Из числа заболеваний гипофизарного происхождения болезнь Симмондса сопровождается гипотермией, а болезнь Кушинга и акромегалия иногда субфебрильной температурой.

Среди эндокринных желез больше всех изучена связь щитовидной железы с терморегуляцией. Школа Иишкеуца старшего доказала, что тироксин вызывает лихорадку или повышение температуры главным образом путем раздражения терморегулирующих центров (Иишкеуц старший, Лейнцингер и Иишкеуц младший, 1937; Иишкеуц ст. и Дирнер, 1937; Иишкеуц ст. и Харангозо—Ороси 1942; Иишкеуц ст. и Кёвари, 1942; Мехеш и сотр., 1947; Мехеш и Пинтер, 1951). Тироксин может непосредственно повышать температуру путем усиления окислительных процессов в клетках (Мансфельд и Ланцош, 1936; Мансфельд, 1943; Иишкеуц мл., Хетеньи мл., и Фейер, 1949). Гипертиреозу часто сопутствует повышение температуры тела, гипотиреозу, наоборот, — понижение температуры. Эти заболевания сопровождаются не только нарушением терморегуляции, но и нарушением ощущения тепла: больные с гипертиреозом часто жалуются на неприятное

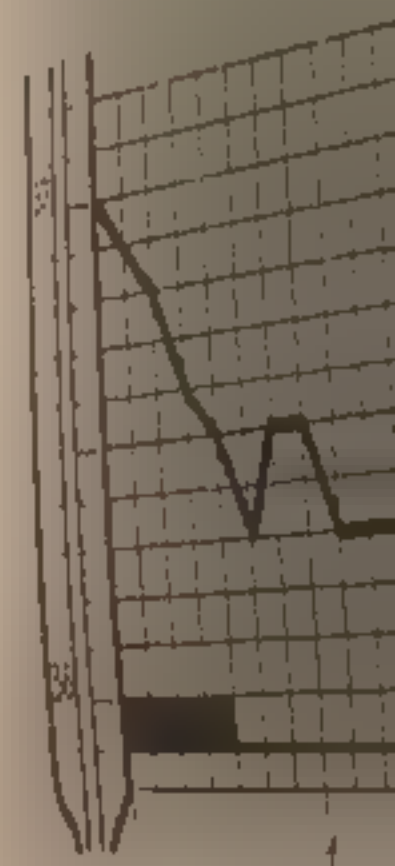


Рис. 14. Изменения

Деятельность
связи с темпера
ном периоде от
что удаление я
температуру те
фолликулоидов
пературу тела.
Нам удалос
кулоидов у 16
болезнь Банга.
температура п
хорошо развив
ратуры у боль
щих менструац
моющих вегет
эффекта на хар
фолликулярно
жаловалась н
важность до е
ает добитесь
мочу, является
Банга. Действ

ощущение тепла и плохо переносят тепло. Больные с гипотиреозом плохо переносят холод, им всегда холодно.

При приступе тетании может возникать лихорадка, отчасти из-за возбуждения гипоталамических тепловых центров, отчасти из-за усиленной мышечной работы. При диабетической коме наблюдается низкая температура тела, которая сменяется гипертермией только перед смертью.

Невыяснено непосредственное участие гормонов коры надпочечника в теплорегуляции. Больные аддисоновой болезнью обычно гипотермичны. При тяжелом кризисе аддисоновой болезни мы однако можем наблюдать лихорадку. Мозговое вещество надпочечников проявляет симпатикомиметическую функцию посредством адреналина и норадреналина. Повышение температуры, наблюдаемое при эндокринных опухолях мозгового слоя надпочечников, возможно, связано с центральной нервной системой.

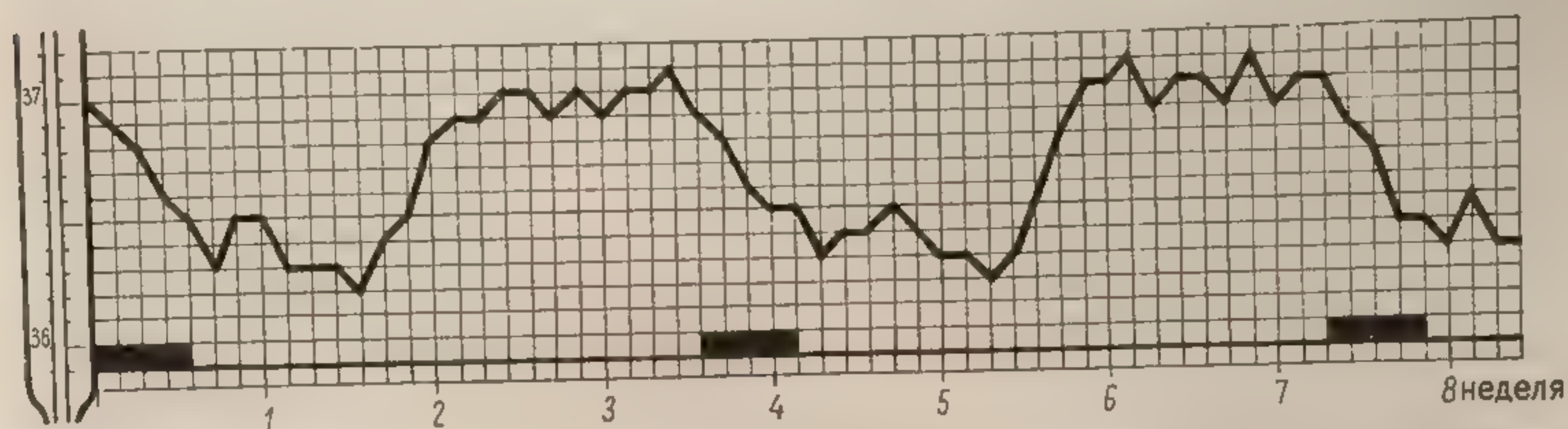


Рис. 14. Изменение базальной температуры в связи с женским циклом. 15 — дневные нормальные циклы

Деятельность яичника, как показывает старый опыт, находится в тесной связи с температурой тела. Повышение температуры тела в предменструальном периоде отмечается многими больными. Селье в своей книге отрицает, что удаление яичника или дача гормонов яичника оказывает влияние на температуру тела, и упоминает лишь о том, что сосудорасширяющее действие фолликулоидов и приливы во время климакса могут слегка повысить температуру тела.

Нам удалось наблюдать одно до сих пор неизвестное действие фолликулоидов у 16-летней больной. Больная в 10-летнем возрасте перенесла болезнь Банга, и с тех пор — с небольшими перерывами — у нее ежедневно температура повышается до 39—40 градусов С. Несмотря на это, она хорошо развивалась. Нами было отмечено, что периоды нормальной температуры у больной всегда совпадали с появлением нерегулярно наступающих менструаций. Препараты опия, пирамидона, раздражающих или тормозящих вегетативную нервную систему средств не оказывали никакого эффекта на характер температуры у больной. Под влиянием синтестрина или фолликулярного гормона температура постепенно снизилась, и больная не жаловалась на лихорадку, начиная от момента появления менструации вплоть до ее окончания. Несколько раз повторяя эти опыты, нам всегда удавалось добиться безлихорадочного периода. О наблюдениях подобного рода нет указаний в литературе. В нашем случае высокая температура, по-видимому, является результатом дизэнцефалита, возникающего на почве болезни Банга. Действие фолликулоидов можно объяснять их воздействием на цент-

ральную нервную систему. На основании этого считаем, что стоит проделать опыт с эстрогеном с целью дифференциации лихорадочных состояний гипоталамического происхождения.

В период овуляции утренняя ректальная температура тела (базальная температура) понижается на 0,4—0,6 градусов С, потом повышается, и только во время менструации снижается до исходной величины (Рубинштейн, 1940). Повышение температуры, по сути дела, связано с началом выработки прогестерона, значит, не совпадает во времени с овуляцией, а следует за ней с опозданием на несколько дней. По данным исследований Найбауэра (1949), повышение температуры тела предшествует менструации на $10,9 \pm 4,4$ дней. Измерение базальной температуры позволяет сделать некоторые выводы относительно времени овуляции. Это может иметь диагностическое значение при некоторых расстройствах менструального цикла (например, установление ановуляторных кровотечений).

Литература

- Issekutz, B. jun. — Hetényi, G. — Feuer, J., Separation of Central and Periphäre Metabolic Stimulatory Effects; Effect of Thyroxine. Arch. int. Pharmacodyn. 78, 512 (1949).
Issekutz, B. sen. — Leinzinger, M. — Issekutz, B. jun., Wirkungsort des Thyroxins. Arch. exp. Path. Pharmac. 185, 673 (1937).
Issekutz, B. sen. — Dirner, Z., Wirkungsort des Thyroxins. Arch. exp. Path. Pharmac. 185, 685 (1937).
Issekutz, B. sen. — Harangozó — Oroszy, Über Beeinflussung der Wirkung von Adrenalin auf den Gasstoffwechsel durch die Schilddrüse und Sympathicolytica. Arch. exp. Path. Pharmac. 199, 242 (1942).
Issekutz, B. — Kóváry, Über die Wirkung von Novocain auf den Stoffwechsel. Arch. exp. Path. Pharmac. 2900, 156 (1942).
Mansfeld, G., Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. 92—111. Benno Schwabe u. Co., Basel, Danuvia, Budapest 1943.
Mansfeld, G. — Lánzos, A., Stoffwechselwirkung des Thyroxins am Kaltblüter. Arch. exp. Path. Pharmac. 183, 267 (1936).
Méhes, Gy. и сопр., Vergleichende Untersuchungen über Metamorphose und Stoffwechselwirkungen von Thyroxyn und α -Dinitrophenol auf Kaulquappen. Z. Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch. 7, 408 (1947).
Méhes, Gy. — Pintér, I., Die Wirkung von Thyroxin auf den O_2 -Verbrauch des Zentralnervensystems. Acta Phys. Hung. 2, 207 (1951).
Neubauer, Gy., Az ovulatio vizsgálatakról, különös tekintettel a basalis hőmérsékleti görbék értékére (Об исследованиях овуляции с обращением особого внимания на данные кривых базальной температуры). Magy. Nőorv. Lapja 72, 171 (1949).
Rubinstein, B. B., The Vaginal Smear — Basal Body Temperature Technic and its Application to the Study of Functional Sterility in Women. Endocrinology 27, 843 (1940).

РОЛЬ РЕНТГЕНОВСКИХ ЛУЧЕЙ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Для того, чтобы эндокринные железы можно было обнаружить на рентгеновских снимках, требуются специальные условия в отношении топографической анатомии. При просвечивании на рентгеновском снимке видны только те эндокринные железы, поглонительная способность которых — в отношении рентгеновских лучей — отличается от окружающих тканей. Таким образом, рентгеновская тень щитовидной железы хорошо видна, что имеет большое значение в диагностике грудного зоба. Этим же путем

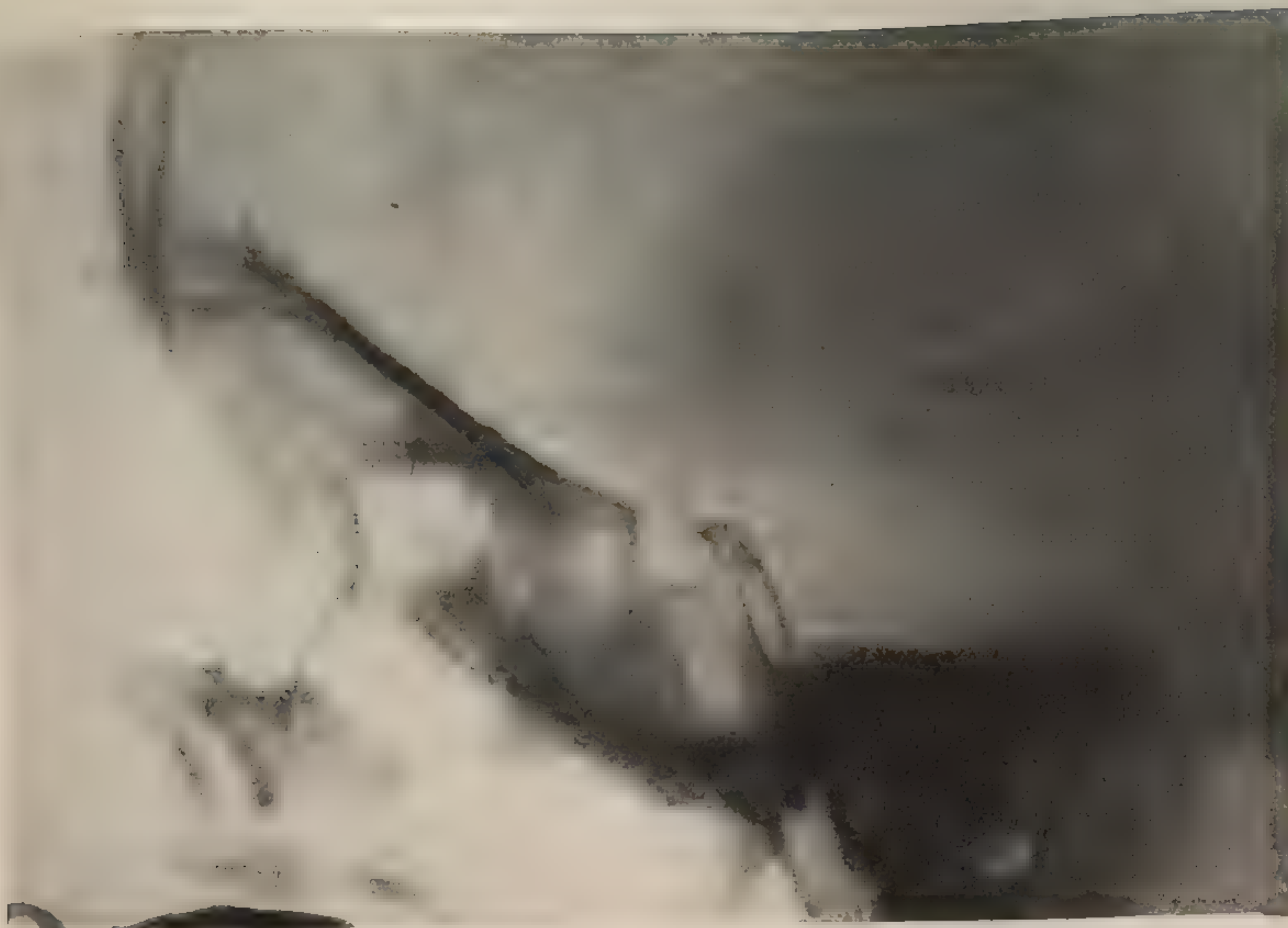


Рис. 15. «Мозговой песок» в шишковидной железе

можно обнаружить загрудинную тень опухоли вилочковой железы. Увеличение щитовидной железы может вызывать смещение дыхательного горла, что четко видно при просвечивании.

Особое место с рентгенологической точки зрения занимает гипофиз, который, будучи окружен костью, не виден на рентгеновском снимке. На основании формы, величины и изменений турецкого седла у нас все же есть возможность сделать выводы относительно величины гипофиза.

Эндокринные железы брюшной полости при их выраженном увеличении дают тень на рентгеновском снимке. Для того, чтобы точно определить, относится ли эта тень к увеличенной эндокринной железе или к одному из окружающих органов, требуются специальные способы рентгеновской диагностики. Расширение верхней части почечной тени может быть связано и с почкой, и с надпочечником. Чтобы решить этот вопрос, надо сделать пиелографию или околопочечную — иначе пресакральную — инсуфляцию. Опухоль инсулярного аппарата и даже большая, выступающая из малого таза овариальная опухоль могут давать тень на простом (без применения контрастного вещества) снимке.

Некоторые эндокринные заболевания обнаруживаются благодаря отложению известковых солей в эндокринных железах или вследствие процессов обратного развития, или вследствие патологических обстоятельств. Известковые соли («мозговой песок»), появляющиеся в шишковидном теле у взрослых, позволяют точно определить расположение железы (рис. 15). По мнению Эрдейи, у 50% людей свыше 20-летнего возраста видно шишковидное тело. Если оно смещается из-за роста опухолей над турецким седлом,



Рис. 16. Контрастное изображение обызвествления надпочечников
(по Эрдейи)

то это может иметь диагностическое значение (Броннер, 1927; Вастин, 1929; Эрдейи, 1929, 1930). В гипофизе на почве воспалительных и дегенеративных процессов, а также кровоизлияний могут отлагаться известковые соли, образуя при этом конгломераты в области седла, довольно легко распознаваемые и в данном конкретном случае говорящие о гипофункции передней доли гипофиза. Диагноз аддисоновой болезни получает подтверждение, если на рентгеновском снимке почек наблюдается неправильное обызвествление верхнего полюса почек. Эрдейи предлагает производить надувание желудка или толстого кишечника, чтобы увеличить «контраст» картины обызвествления (рис. 16).

Диагностическое значение рентгенологических последствий патологически измененной эндокринной функции больше, чем диагностическое значение

тех изменений
кринных желе
процессы око
Поэтому впол
диагностике п
проследить п
воздействие н
точек окосте
фуг, утолщен
шейся кости
отдельные эн
Переная
посредственно
нокортикотро
ней доли гип
возраста, в к
еще до дости
и эндоидра
ния, сильное
гическая пере
костей не изм
обычно, не с
Эрдейи
моща роста



Рис. 17. Нормальное турецкое седло

тех изменений, которые обнаруживаются непосредственно со стороны эндокринных желез. Обмен кальция и фосфора, который в конечном итоге решает процессы окостенения, находится под влиянием невроэндокринной системы. Поэтому вполне понятно, почему столь большое значение в эндокринной диагностике получили рентгеновские лучи, с помощью которых можно точно проследить процессы развития костей. Гормональное влияние оказывает воздействие на костную систему в нескольких направлениях: развитие точек окостенения (созревание костного скелета), закрытие эпифизарных фуг, утолщение и удлинение костей, далее, постоянная перестройка развившейся кости находятся под гормональным управлением. В этой регуляции отдельные эндокринные железы принимают участие, как указано ниже.

Передняя доля гипофиза воздействует на развитие костного скелета непосредственно через гормон роста и косвенно через гонадотропный, адренокортикотропный и тиреотропный гормоны. Влияние гипофункции передней доли гипофиза на развитие костного скелета во многом зависит от возраста, в котором возникает гипофункция. Если гипофункция возникает еще до достижения половой зрелости, в результате появляется хондральный и энхондральный рост в длину, энхондральное образование точек окостенения, сильное торможение закрытия эпифизарных фуг, в то время как физиологическая перестройка костей, т. е. соотношение процессов строения и распада костей не изменяется. Ранний пангипопитуитаризм и болезнь Симмондса, как обычно, не сопровождаются значительными изменениями костного скелета.

Эозинофильные аденомы передней доли из-за усиленной выработки гормона роста приводят к гигантизму, вернее, после достижения половой зре-

лости — к акромегалии. Возобновление процессов разрастания хрящей является наиболее существенным среди процессов, ведущих к акромегалическим изменениям костного скелета. Кроме того совершаются процессы, заканчивающиеся гиперостозом на челюсти и акрах. Результатом процессов периостоза — по крайней мере частично — являются удлинение высоты средней части нижней челюсти и грубые экзостозы на местах прикреплений сухожилий и связок. Остеопороз и остеолиз смешиваются с остеосклерозом, и со стороны различных суставов возникают изменения, подобные деформирующим артрозам. Процессы усиленного всасывания костей по внутренней поверхности костных полостей и отложение костей со стороны периоста вместе приводят к сильной пневматизации синусов.

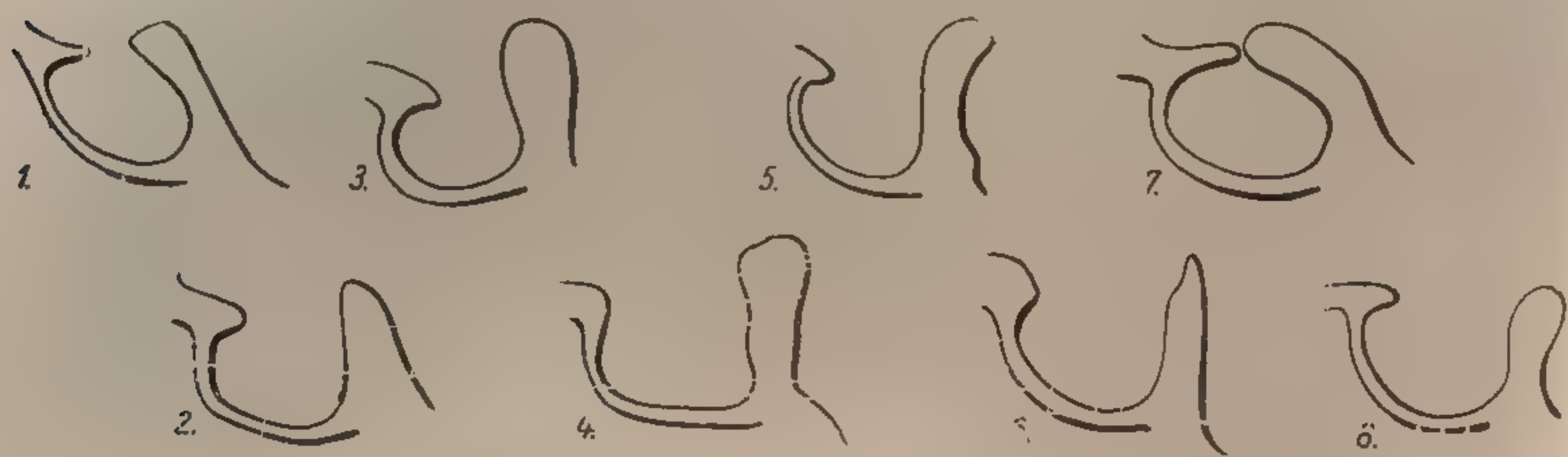


Рис. 18. Разновидности нормального турецкого седла
(3, 4 и 5 чаще встречаются при адипозогенитальной дистрофии)

Рентгенологические изменения при акромегалии обнаруживаются отчасти на черепе, отчасти на других частях костной системы. На рентгеновском снимке черепа (рис. 19) видны следующие изменения: турецкое седло расширяется в виде баллона, благодаря углублению и удлинению продольного размера вход в седло не расширен, дно седла часто имеет двойные, неравномерные контуры (Эрдейи, 1928а, в, 1935). Спинка седла утончается, клиновидные отростки подтачиваются, передние клиновидные отростки на вид удлиняются («акромегалический клюв»). Лобные пазухи сильно развиты и верхний край глазницы выступает вперед. Верхнечелюстные пазухи чрезмерно расширены, скуловая кость увеличена, в результате чего область скуловой кости выдается вперед. Сосцевидные отростки сильно пневматизированы и на наружном затылочном возвышении часто отмечается экзостоз. Кости черепа обычно утолщаются. На рентгеновском снимке часто наблюдается гиперостоз по внутренней поверхности лобной и теменной костей, а также в области швов. Утолщается нижняя челюсть, угол между восходящим и альвеолярным отростком нижней челюсти становится более тупым, возникает прогнатия с отстоящими друг от друга зубами. Со стороны других частей костной системы также отмечаются изменения при рентгеновском исследовании. Позвонки увеличиваются, особенно их вентральная часть. Наиболее выраженные изменения наблюдаются со стороны XII грудного и I поясничного позвонков. Разрастание реберных хрящей влечет за собой увеличение объема грудной клетки. Свежеобразованные реберные хрящи часто окружены костной «манжетой». Кости кистей и ног растут не столько в длину, сколько ширину.

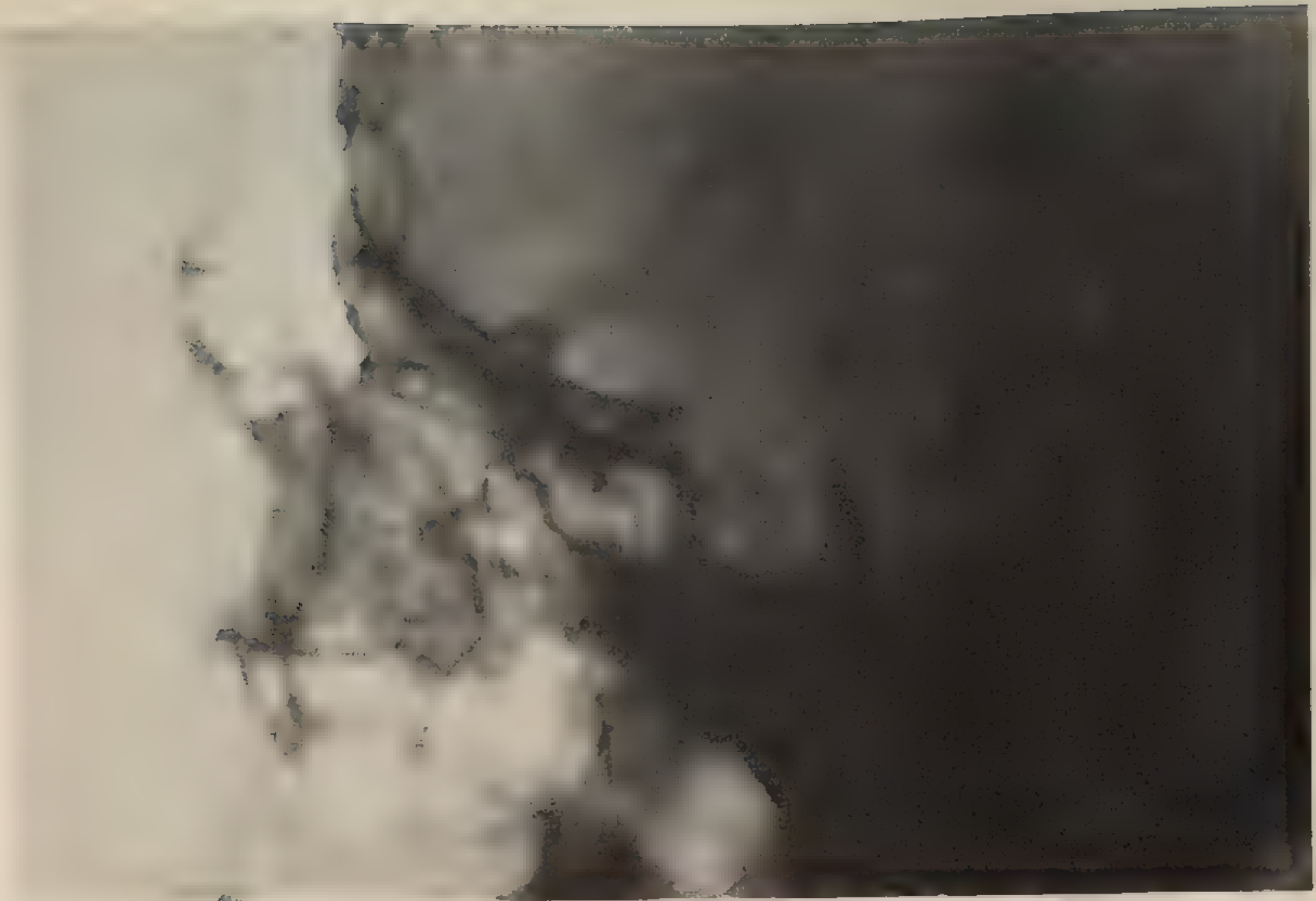


Рис. 19. Турецкое седло при акромегалии

При болезни Кушинга главные роли в изменениях костной системы играют тропные гормоны, выработанные базофильными клетками, адренокортикотропный и гонадотропный гормоны. Усиленная выработка этих гормонов оказывает задерживающее влияние на хондральный и энхондральный рост в длину, а также на развитие точек окостенения. Периостальное утолщение костей при этом не изменяется. Соотношение процессов костеобразования и распада костей нарушается и отодвигается в сторону последнего, в результате чего возникает характерный для болезни Кушинга диффузный остеопороз. Остеопороз больше всего выражен на позвоночном столбе; позвонки уменьшаются и межпозвоночные щели расширяются (рис. 20). Образуется кифоз, а иногда — горб. Паратиреотропная гиперфункция и усиленный глюконеогенез благодаря усиленной выработке АКТГ-кортизона являются теми двумя факторами, которые участвуют в образовании остеопороза при болезни Кушинга.

Синдром Морганьи связан с полной гиперфункцией передней доли, — значит с эозинофильной и одновременно базофильной гиперфункцией (Холло, Юлес и Эрдейи, 1954; Юлес, Холло, Йеллинек, Синаи, 1955, рис. 21).

Временное усиление роста костного скелета в длину и развития клеток окостенения при опухолях шишковидного тела влечет за собой временный и относительный гигантский рост. Равновесие процессов костеобразования и распада костей не нарушается.

Гиперфункция щитовидной железы благодаря усиленному выведению кальция и фосфора приводит к деминерализации костей, что дает рентгенологически обнаруживаемые изменения. Остеопороз встречается прибли-



Рис. 20. Остеопороз при синдроме Кушинга

тельно в 20% всех случаев гипертиреозов. Гистопатологической основой этих изменений является усиленная деятельность остеокластов. Наиболее выражен остеопороз бедренной кости и нижней челюсти из-за повышенной нагрузки этих костей. Гипертиреоз детского возраста может сопровождаться усиленным ростом в длину. Кретинизм сопровождается тяжелыми рентгенологическими изменениями. Кости черепа плотные (Энгель и сотр., 1941), роднички закрываются поздно, основание черепа относительно узкое, молочные зубы долго остаются на месте. Возраст, рассчитанный по ядрам окостенения, сильно отстает от истинного возраста. В хрящах появляются беспорядочные центры окостенения (Албрайт, 1938). Окостенение эпифизарных фуг запаздывает, кортикальный слой компактен (Лузер, 1929; Рейли и сотр.,



Рис. 21. Hyperostosis frontalis interna

1938).⁷ Большой бугорок располагается на уровне головки плечевой кости (humerus varus cretinosis). Подобным образом большие вертела располагаются на уровне головки бедренной кости благодаря укорочению шейки бедренной кости. Все эти изменения, как правило, приводят к непропорциональному карликовому росту. Корень носа широкий и глубоко сидящий, нос вздернутый, конечности по сравнению с туловищем короткие, выражение лица добродушное, тупое, все это — характерные особенности кретина-карлика. При микседеме взрослых Ауб и сотрудники (1927) отмечали плотность костей.



Рис. 22. Нефрокальциноз при гиперпаратиреозе

Сущность гиперфункции *околощитовидных желез* заключается в том, что под влиянием выработанного ею гормона уменьшается канальцевая резорпция фосфора. В результате усиленной работы *околощитовидных желез* организм теряет большое количество фосфора, что путем повышенной деятельности остеокластов вызывает деминерализацию костей.

Вследствие этого наблюдаются следующие изменения: *отчасти* диффузное, *отчасти* кистозное просветление костей, нефрокальциноз и нефролитиаз. Эти изменения доступны рентгенологическому исследованию (рис. 22). При гиперпаратиреозах долгое время наблюдается иногда лишь диффузный остеопороз, который может быть столь выраженной степени, что

видны одни только контуры костного скелета. Очень часто мы обнаруживаем на рентгеновских снимках кистозные изменения костей, которые чаще всего располагаются в корковом слое метафизов. Также часто обнаруживаются опухоли из гигантских клеток, излюбленным местом которых являются эпифизы длинных трубчатых костей, особенно при их нагрузке. Кисты представляют собой четко очерченные области просветления, над которыми корковый слой утончается. Опухоли из гигантских клеток отличаются от кистозных изменений тем, что корковый слой над ними вдруг прерывается. Остеопороз костей черепа характеризуется тонким пористым разрыхлением (*atrophia granularis*). Подобные изменения отмечаются со стороны позвоночника. Эти патологические изменения приводят к патологическим переломам, к кифозу и уродству. — Подобные изменения наблюдаются при вторичных гиперпаратиреозах вследствие почечной недостаточности, особенно, когда заболевание начинается еще до достижения половой зрелости. Вторичные гиперпаратиреозы почечного происхождения в детском возрасте часто приводят к карликовому росту. Были отмечены: различные формы почечного карликового роста, ранние формы инфантильного карликового роста с гипофосфатемическим рахитом, поздние формы инфантильного карликового роста с гиперфосфатемическим рахитом, ювенильная почечная остеодистрофия и нефрокальциноз с рахитом и карликовым ростом. Рассмотрение специальных данных рентгенологического обследования этих заболеваний не входит в состав нашей книги.

Рентгенологические последствия гипопаратиреозов связаны с уменьшением выделения кальция почками. Процессы перестройки костей отклоняются в анаболическую сторону и приводят, — как это особенно отчетливо видно на рентгеновских снимках черепных костей, — к остеосклерозу. Эндостальное отложение извести вызывает утолщение внутренней компактной пластинки костей черепной крыши. Костные перекладины спонгиозного слоя позвонков и костей таза утолщаются, но количество их уменьшается (гипертрофическая атрофия). Албрайт и сотрудники (1942), Шюпфбах и сотрудники (1949), Улеманн (1950), Гсель (1950) и другие под названием гипопаратиреоидного кретинизма характеризовали редкое заболевание, в диагностике которого рентгенологические исследования играют значительную роль. Характерными считаются: эндостальный гиперостоз черепа, постепенное исчезновение диплоэ и отложение извести в серпе большого мозга и артериях мозга (Кёрнъеи и Матьюш, 1950). Пястные и плюсневые кости чрезвычайно короткие. Вследствие гипертрофической атрофии позвонки могут надламываться. Наблюдается обызвествление продольных связок позвоночного столба и в местах прикрепления сухожилий.

Разграничение форм гиперкортикализма, соответственно разным типам гормонов коры надпочечника, особенно синдрома Кушинга (глюкокортикоидный гиперкортикализм) от аденогенитализма (андрогенный гиперкортикализм) трудно осуществимо. В тех случаях, когда на передний план выступает перевес кетостероидов андрогенного действия, если заболевание возникло еще до достижения половой зрелости, прекращается рост в длину, из-за раннего закрытия эпифизарных фуг, и дети, сначала быстро растущие, становятся в конечном итоге низкорослыми. Для синдрома Кушинга, который сопровождается усиленной выработкой глюкокортикоидов, характерен выраженный остеопороз позвоночного столба в результате глюконеогенеза из белков (Албрайт и сотр., 1948). Организм, между прочим, отнимает

белки и от белкового основного вещества костей, отсутствие же места для отложения известковых солей приводит к остеопорозу. При синдроме Кушинга в молодом возрасте особенно бросаются в глаза просвечивающиеся тела позвонков, по сравнению с твердой замыкающей пластинкой позвонков.

Удаление поджелудочной железы оказывает тормозное влияние на окостенение со стороны эпифизарных хрящей и тем самым подавляет рост молодых животных. Нарушение окостенения при этом сводится на нет совместным применением — и только таким путем — инсулина и сырой поджелудочной железы. При удалении поджелудочной железы выпадает и внешнесекреторная функция железы, в результате чего нарушается всасывание кальция (в тонком кишечнике образуются нерастворимые в воде известковые мыла). В недостаточном количестве всасывается и витамин D, который нужен для нормального окостенения. При ювенильном диабете (приблизительно в 10% всех случаев, — Вагнер и сотрудники, 1942) иногда мы встречаемся с карликовым ростом (панкреатогенный нанизм), но чаще отмечается, что дети, страдающие диабетом, растут быстрее в начале заболевания (гипофизарный диабет). Панкреатогенный нанизм почти всегда сопровождается остеопорозом. При диабете взрослых также часто встречается остеопороз, главным образом позвоночного столба (Хернберг, 1952).

Половые железы (яичник и яички) оказывают воздействие на костную систему по двум линиям: 1. При их гиперфункции эпифизарные фуги рано окостеневают вследствие торможения деятельности гормона роста, и поэтому рост в длину останавливается. На рентгене можно обнаружить преждевременное закрытие эпифизарных фуг и на основании этого предположить гипергонадизм. 2. Гипофункция половых желез в период полового созревания влечет за собой позднее закрытие эпифизарных фуг. Поэтому рост в длину продолжается и особенно бросаются в глаза длинные (по сравнению с туловищем) конечности. Как фолликулоиды, так и тестостероиды способствуют анаболизму белков, следовательно, само собой разумеется, что недостаток в них приводит к остеопорозу. Такой недостаток может образоваться после кастрации, атрофии яичек или воспаления яичников. Наиболее частой причиной следует считать климактерический период. Для рентгеновского снимка остеопороза, возникающего после менопаузы, очень характерной является выраженная атрофия спонгиозного слоя позвонков. Позвонки прозрачны, клиновидны, замыкающие пластинки вдавлены, вогнуты, и местами отмечается круговое ущемление, вдающееся в тело позвонка. Нередко наблюдаются спонтанные переломы ребер. Мы встречаем подобную картину и при атрофии яичек. Кости черепной крыши неодинаково ведут себя при остеопорозе мужчин и женщин. В то время как у мужчин внешняя и внутренняя компактная пластинка сильно утончаются и мозговая полость кости расширяется, у женщин при остеопорозе атрофия костей свода черепа никогда не наблюдается.

Албрайт и сотрудники в 1937 году описали синдром, для которого характерны диффузная фиброзная дисплазия костей, коричневые пигментные пятна по всему телу и преждевременное половое созревание. Эндокринное отношение этого заболевания несомненно, но его патогенез еще невыяснен. Рентгеновская картина очень разнообразна. Длинные трубчатые кости вздуты, удлинены и искривлены. Компактный слой истончается, на него никогда не разливается полностью. Из-за фиброзного изменения мозговой ткани на рентгеновском снимке часто видны псевдокисты.

Рентгенодиагностика турецкого седла

Мы выделили рентгенологию турецкого седла в отдельную главу из-за его большого значения. Турецкое седло располагается в средней части тела основной кости, имеет форму поперечно идущей ямки, которая подобно костному футляру окружает гипофиз. Сам гипофиз виден на рентгене только в том случае, если в нем отлагаются известковые соли. По профилю турецкого седла можно сделать заключение относительно величины гипофиза. Несомненно, что небольшое турецкое седло может вместить в себя только небольшой гипофиз. Такое обстоятельство отнюдь не говорит за гипопункцию передней доли. Большое турецкое седло в большинстве случаев указывает на увеличение гипофиза или возникает вследствие опухоли или гиперплазии. Однако увеличенное седло не дает права сделать заключение относительно гиперфункции передней доли гипофиза. Опухоли гипофиза, не проявляющие эндокринной функции, также сопровождаются увеличением седла, и даже больше того, эти опухоли (например, хромофобная аденома) тормозят работу передней доли из-за давления, оказанного ими на функционирующую субстанцию гипофиза. Никогда нельзя забывать, что внутренняя гидроцефалия также может причинять увеличение турецкого седла. Опухоли, расположенные вне турецкого седла, также могут вызывать его увеличение и деструкцию отдельных его частей.

Оценка рентгеновской картины турецкого седла требует большого опыта (рис. 17). Форма и величина турецкого седла, даже при нормальных условиях, колеблется в очень широких пределах (рис. 18). Именно поэтому на основании абсолютных величин иногда очень трудно судить о том, имеем ли мы дело с увеличенным седлом или нормальным, но большим седлом. Для целей сравнения пригодны только те рентгеновские снимки седла, которые были сделаны в стандартных условиях рентгеновской техники. Снимки турецкого седла, как правило, производятся с 60—70 см фокусного расстояния, причем голова со своей сагиттальной поверхностью располагается параллельно с рентгеновским фильмом. В таких случаях, где проекция спинки турецкого седла совпадает с лобной костью, требуется иногда сделать снимок и в затылочно-лобном направлении. Опытный рентгенолог редко прибегает к помощи стереоскопических снимков или томограмм.

Из-за большого числа возможных вариаций сравнение со средними размерами не дает достоверных результатов при ранних случаях. Если мы имеем более ранний снимок данного больного, то мы получаем возможность путем сравнения двух снимков оценить даже небольшие отклонения.

Следующая таблица заключает в себе различные размеры турецкого седла по данным разных авторов.

Средние величины в момент рождения: $2,5 \times 3$ мм, в годовалом возрасте: 4×5 мм. После первого года жизни размеры постепенно достигают величины 9×11 мм. После 18-летнего возраста мы встречаемся с выраженными колебаниями.

Хас (1925, 1934, 1935) предлагает выразить плоскость турецкого седла в мм². Некоторые авторы находили следующие средние величины: в момент рождения

ТАБЛИЦА III

Автор	Глубины седла в мм	Поперечный диаметр седла в мм
Корнблум . .	8—10	10—12
Пенкоуст . .	6—12	5—10
Кемп . . .	5—16	4—12

12 мм², в 3-летнем возрасте быстрое увеличение до 48 мм², в возрасте от 20 до 25 лет до 74 мм². До 150 мм² мы не обязательно находим клинические проявления. Если превышение достигает 150 мм², то диагноз опухоли гипофиза почти не вызывает сомнений.

Высота спинки седла при рождении равняется 6,75 мм. В 10-летнем возрасте она достигает 7,5 мм. У взрослых высота равняется 12—18 мм.

На основании этих размеров некоторые авторы пытаются сделать заключение относительно кубатуры и, вторичным путем, относительно величины гипофиза. Ковач (1934), определяя кубатуру турецкого седла на основании величины проекции и размеров спинки седла, доказал, что она соответствует той кубатуре, которую можно определить у трупа инъекционным способом.

Седло развивается быстрее, чем сам череп, и поэтому сравнение величины седла с размерами черепа не может являться решающим в определении величины седла.

Опухоли, расположенные внутри или вне седла, могут изменять не только размеры его, но и выедая отдельные его части, причинять характерные изменения. Чтобы уметь надлежащим образом оценивать эти изменения, нам необходимо знать специальные анатомические отношения турецкого седла. Зрительный перекрест располагается спереди и вверху бугорка седла и передних клиновидных отростков. Опухоли, располагающиеся в этой области, оказывая определенное давление, вызывают соответственно этому сужение поля зрения. Внутренние сонные артерии идут по бокам спинки седла, потом поворачивают вверх и медиально, в направлении к передним клиновидным отросткам. Здесь артерии по отношению к зрительному нерву располагаются чуть ниже и сзади. Таким образом, аневризмы внутренних сонных артерий, если они располагаются в этой области, выедают передние клиновидные отростки и русло зрительного нерва. Пазуха основной кости располагается спереди и под турецким седлом и, собственно говоря, образует дно седла. Как интраселлярные, так и экстраселлярные опухоли могут вдавливать крышу пазухи основной кости. Эрдейи (1927, 1928) на большом материале доказал, что вдавление пазухи основной кости при экстраселлярном повышении давления имеет иную форму, чем при опухолях гипофиза, расположенных внутри турецкого седла. Опухоли, растущие внутри турецкого седла, вдавливают свод пазухи по всему протяжении под седлом. Опухоли, расположенные вне турецкого седла, вызывают повышение давления, в результате чего вдавливается только задняя половина основания расширенного седла, или углубление здесь более выражено, чем спереди. Благодаря этому задняя часть пазухи более низкая, чем передняя. Основание седла часто образует волнообразную линию, которая спереди слегка выпуклая, сзади слегка вогнутая.

Эрдейи (1928) сделал еще несколько диагностических наблюдений в отношении пазухи основной кости. Итак, в качестве ответной реакции на интраселлярный рост опухолей он отметил периостальное разрастание кости на крыше пазухи основной кости, т. е. на нижней поверхности дна турецкого седла, в результате чего дно седла все время углубляется, но все же некоторое время еще не врывается в пазуху. Он часто наблюдал наличие костных перекладин в пазухе основной кости при опухолях гипофиза различного типа. Эти костные перекладки отличаются особой грубостью при акромегалии. Очень часто хорошо видна опухоль, проникающая через разрушенное седло,

если она проецируется в области пазухи основной кости. При таком же условии часто видно на рентгене грыжеподобное выпячивание III мозгового желудочка. По мнению Эрдейи (1935), можно дифференцировать их на основании следующих признаков: если гидроцефалический мозговой желудочек свисает в пазуху или по боку седла выходит за пределы дна турецкого седла, тогда видна тень с резкими границами и гомогенной выпуклостью внизу; наоборот, если в пазуху врывается опухоль, тогда основание седла выявляется искривленными неравномерными контурами.

В диафрагме седла могут отлагаться известковые соли. Иногда почти настоящий *костный мостик* связывает передние и задние клиновидные отростки, чему некоторые придают определенное клиническое значение. Будто бы замкнутый тип турецкого седла часто сопровождается гипофункцией передней доли гипофиза. На основании нашего материала, мы не можем согласиться с этим положением. Даже полностью замкнутое турецкое седло имеет преформированное отверстие для ножки гипофиза, что не затрудняет нормальной работы. Мы считаем более вероятным, что при таком типе седла даже очень незначительные травмы головы могут легко привести к повреждению ножки гипофиза. Острый край кости может повредить или перерезать ножку гипофиза, так как она переходит через костное отверстие.

Были отмечены различные формы турецкого седла, которым придавали диагностическое значение. Среди них, по нашему предположению, к патологическому ожирению могут привести путем давления, оказанного непосредственно на серый бугор, те, у которых задние клиновидные отростки стоят высоко (рис. 18).

Если мы хотим сделать определенные заключения на основании размеров и изменений формы турецкого седла, то необходимо считаться с рядом обстоятельств. Опухоль гипофиза с выраженными клиническими признаками может быть без какого-либо увеличения седла. С другой стороны, как уже было упомянуто, увеличение турецкого седла еще не означает обязательно наличие опухоли гипофиза. Увеличение седла, помимо интраселлярных опухолей и гидроцефалий, по Янгхезбену и Харксталу (1953), встречается еще у женщин в возрасте старше 40 лет, которые подверглись кастрации еще до 25-летнего возраста. По Эрдейи, у женщин в климактерическом периоде часто наблюдается увеличение турецкого седла. Из 34 больных с синдромом Морганьи увеличение седла нами было найдено у трех больных (Холло, Юлес и Эрдейи, 1954). Зискин (1949) нашел увеличение седла при повышении кровяного давления. Увеличение седла сравнительно часто встречается и при кретинизме.

На основании интраселлярного и экстраселлярного обызвествления можно сделать важные диагностические выводы. Обызвествление в передней части седла говорит о неактивной опухоли (собственное наблюдение) или о регрессивных процессах в передней доле вследствие расстройства кровообращения. Неправильная тень извести, которая видна вне седла, указывает на медленно растущую опухоль. Обеднение известковыми солями, выедание отдельных частей седла указывают не только на опухоль, но часто и на место ее расположения, и мы даже можем сделать заключение относительно направления ее роста. Поднятие, узурация переднего клиновидного отростка на одной стороне указывает на наличие аневризмы, подобные изменения на обеих сторонах характерны для интраселлярных опухолей. «Эригированная» форма, деструкция задних клиновидных отростков дает право запо-

дозреть наличие интраселлярной или супраселлярной опухоли. Обызвествление, которое видно сбоку от передних клиновидных отростков, указывает на артериосклероз внутренних сонных артерий.

Рентгенодиагностика опухолей, расположенных внутри и в области турецкого седла

Опухоли, растущие в гипофизе или в его области, могут привести к очень пестрой клинической картине. Часть признаков возникает в связи с тем, что опухоль проявляет эндокринную активность; те опухоли, которые с эндокринной точки зрения считаются неактивными, вызывают гормональные нарушения путем сдавления обладающих эндокринной активностью частей.

Рентгенологические симптомы опухолей гипофиза или области турецкого седла являются последствиями отчасти местного, отчасти общего повышения мозгового давления. Оба могут отражаться на турецком седле, на основании изменения формы которого можно сделать заключение относительно места расположения и, до некоторой степени, патогистологического строения опухоли.

Большинство *интраселлярных опухолей* вызывает расширение седла. Базофильные аденомы, будучи микроаденомами, не вызывают видимых на рентгене изменений. Однако нельзя считать это общим правилом. Эозинофильные аденомы расширяют седло в форме баллона. При этом седло углубляется и увеличивается передне-задний диаметр его. Вход в турецкое седло обычно узок. Несмотря на большое расширение, контуры седла, как правило, остаются нетронутыми. В крайнем случае отмечается равномерная атрофия костей седла. Благодаря подтачиванию бугорка седла, передние клиновидные отростки кажутся удлиненными и образуют т. н. *акромегалический клюв* (Пуш и сотрудники, 1934). Расширяется дно седла, и на нем видны экзостозы (Эрдейи, 1928). Множественные контуры основания седла, по наблюдениям Эрдейи, образуются или дном расширенного III мозгового желудочка, или опухолью гипофиза, растущей внутри седла. Их можно отличить друг от друга, принимая во внимание то обстоятельство, что множественные контуры седла при образовании их грыжей мозгового желудочка, как правило, концентричны, в случае же наличия опухоли они неправильно переплетаются друг с другом. Эрдейи обращает внимание на то, что множественные контуры основания седла всегда представляют собой патологические изменения, в то время как двойной контур, который вышеупомянутыми авторами всегда считался результатом несимметричного разрушения кости, встречается иногда и при нормальном седле.

Эрдейи также обратил внимание на то, что углубление желоба сонной артерии в результате аневризмы может вызывать множественные контуры. В то время как контуры, вызванные несимметрично растущей опухолью, спереди идут к бугорку седла и сзади поднимаются к спинке, в случае же аневризмы линия углубленного желоба сонной артерии идет спереди у основания малых крыльев, а сзади исчезает в сторону ската.

Хромофобные аденомы и метастазы карциномы расширяют седло главным образом в передне-заднем направлении (рис. 23). Злокачественная опухоль разрушает седло соответственно направлению роста.

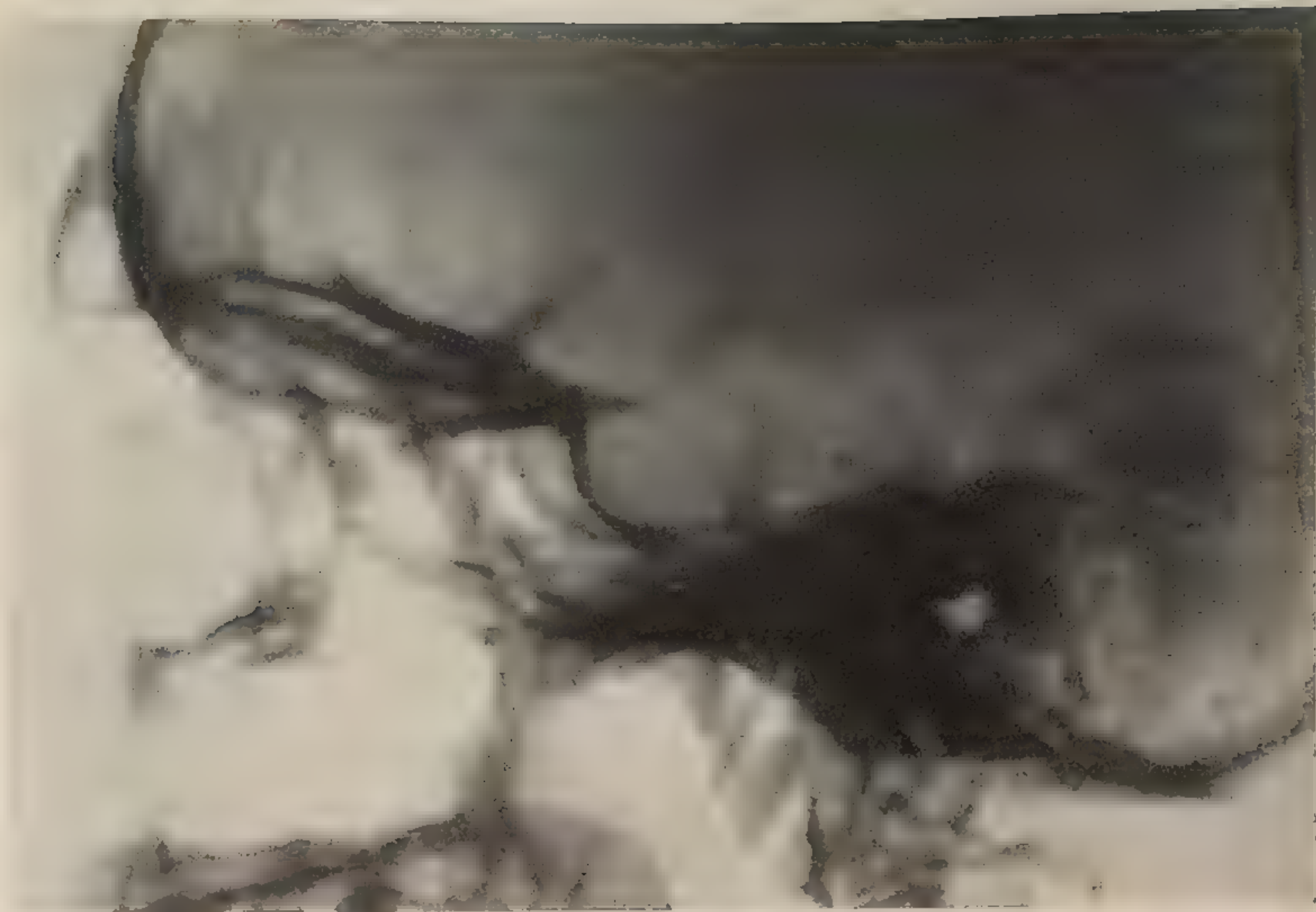


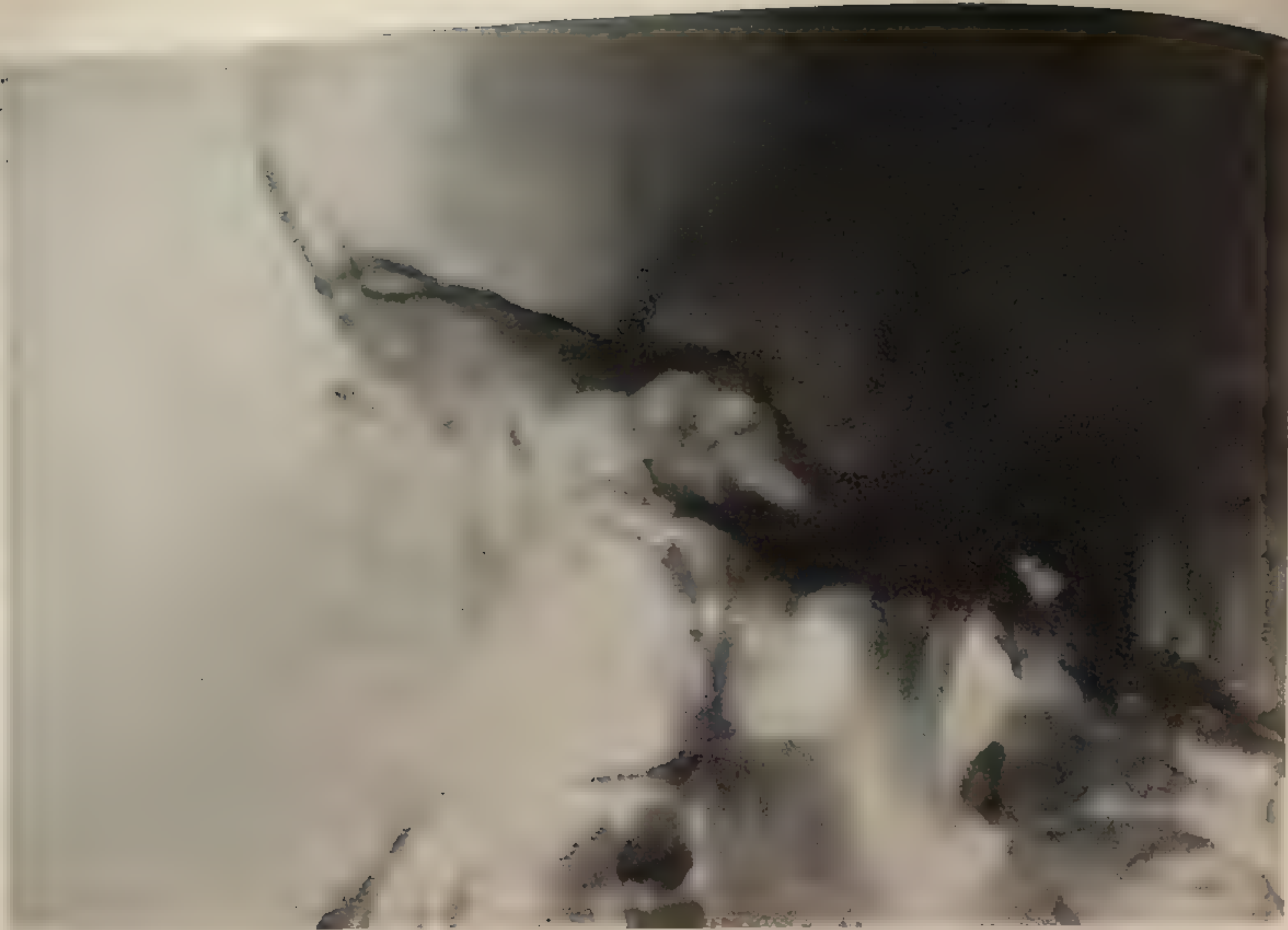
Рис. 23. Хромофобная аденома

Наиболее характерным признаком *супраселлярных опухолей* на рентгене является расширенный вход и расширение седла в сагиттальном направлении (рис. 24а, б). Опухоль, растущая вниз, как правило, разъедает задние клиновидные отростки и спинку турецкого седла, а дно седла и пазуха основной кости остаются нетронутыми. Вышеизложенная форма турецкого седла относится к «синдрому хиазмы», описанному Кушингом (1930). Остальные представители симптомокомплекса — битемпоральная гемианопсия и двухсторонняя атрофия зрительного нерва. Само собой разумеется, что опухоль, растущая на одной стороне, в начале причиняет одностороннюю атрофию зрительного нерва. Супраселлярные опухоли могут брать свое начало от мозговых оболочек, сосудов, ножки или от любой другой части области седла.

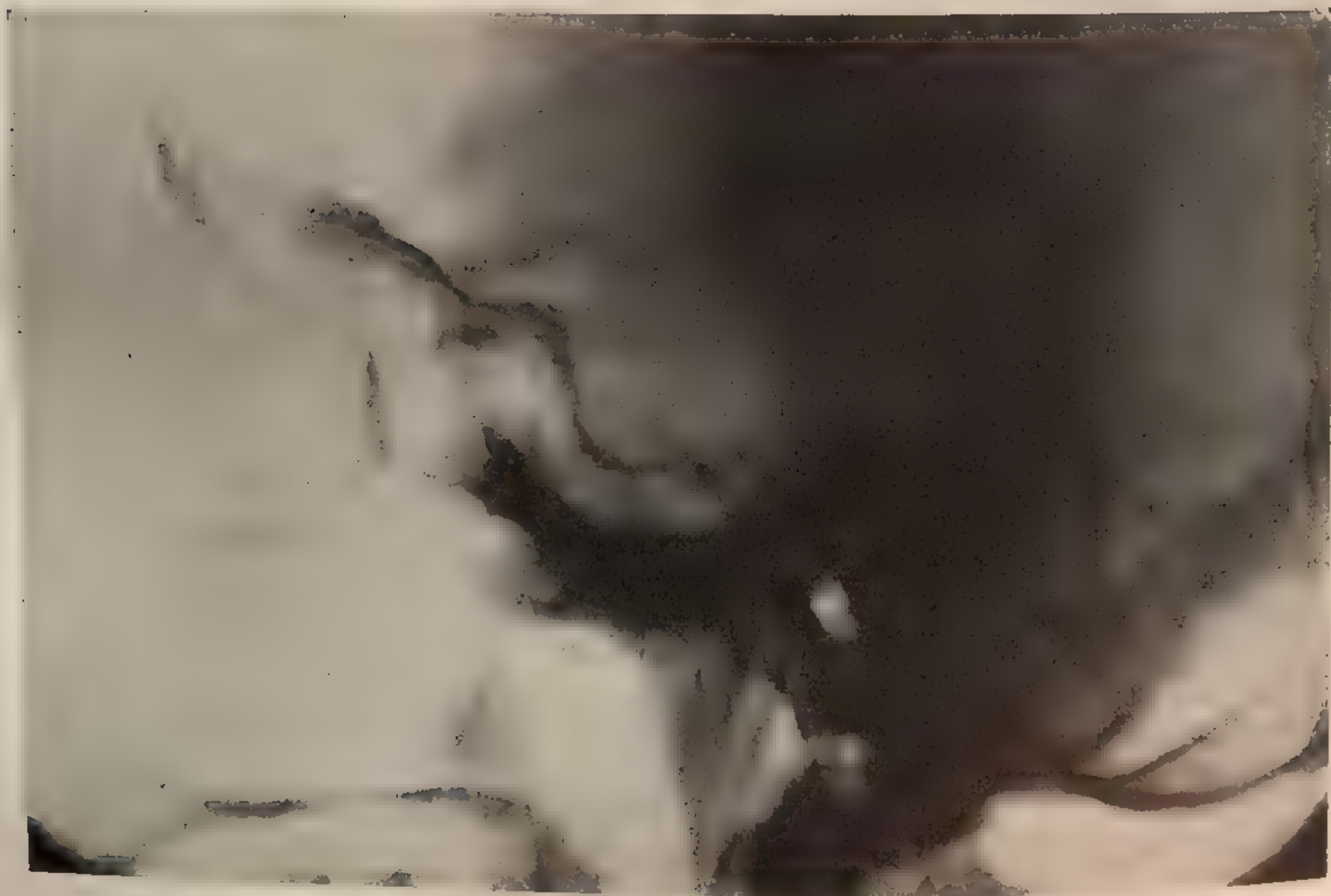
Инфраселлярные опухоли происходят, как правило, из носоглотки, они рано врываются в пазуху основной кости, вызывают ее затемнение, потом, разрушая дно и часто спинку седла, врастают в седло (рис. 25). С этого момента они ведут себя как интраселлярные опухоли.

Часть *параселлярных опухолей* является аневризмой, значит не представляет собой настоящих опухолей. Прочие могут быть менингеомами или аденомами, развивающимися сбоку от седла. На рентгене мы обнаруживаем симметричное разрушение турецкого седла, иногда с разрушением соседних частей основной кости (рис. 26). Аневризма обнаруживается на основании образования множественных контуров или по отложению известковых солей в стенке сосудов.

Преселлярные опухоли разъедают передние клиновидные отростки (рис. 27), *ретроселлярные* — задние клиновидные отростки (рис. 28).



a



б

Рис. 24.

а) Обызвествленная опухоль над турецким седлом; б) опухоль без содержания извести над седлом

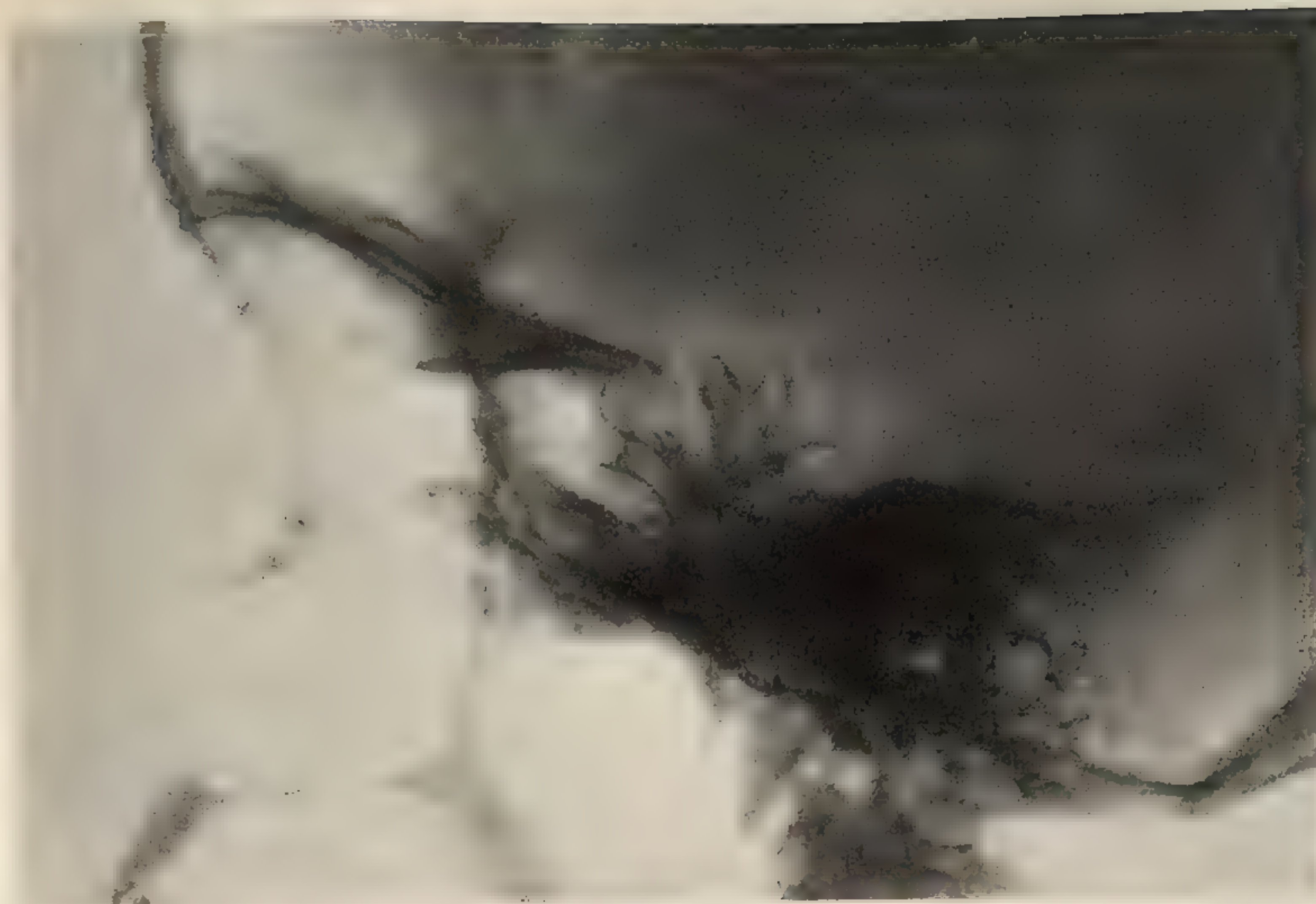


Рис. 25. Инфраселлярная опухоль, разрушающая скат

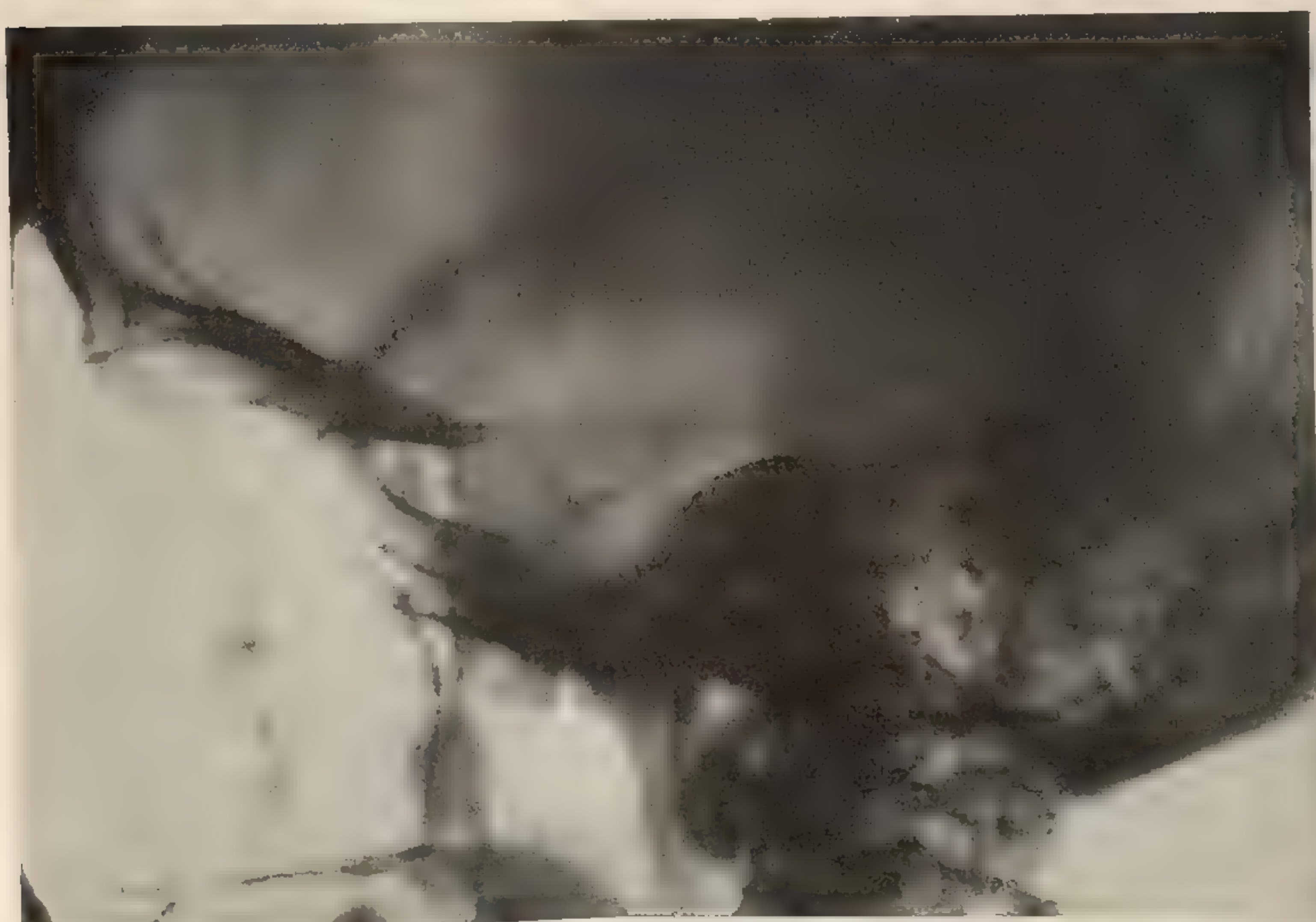


Рис. 26. Параселлярная опухоль

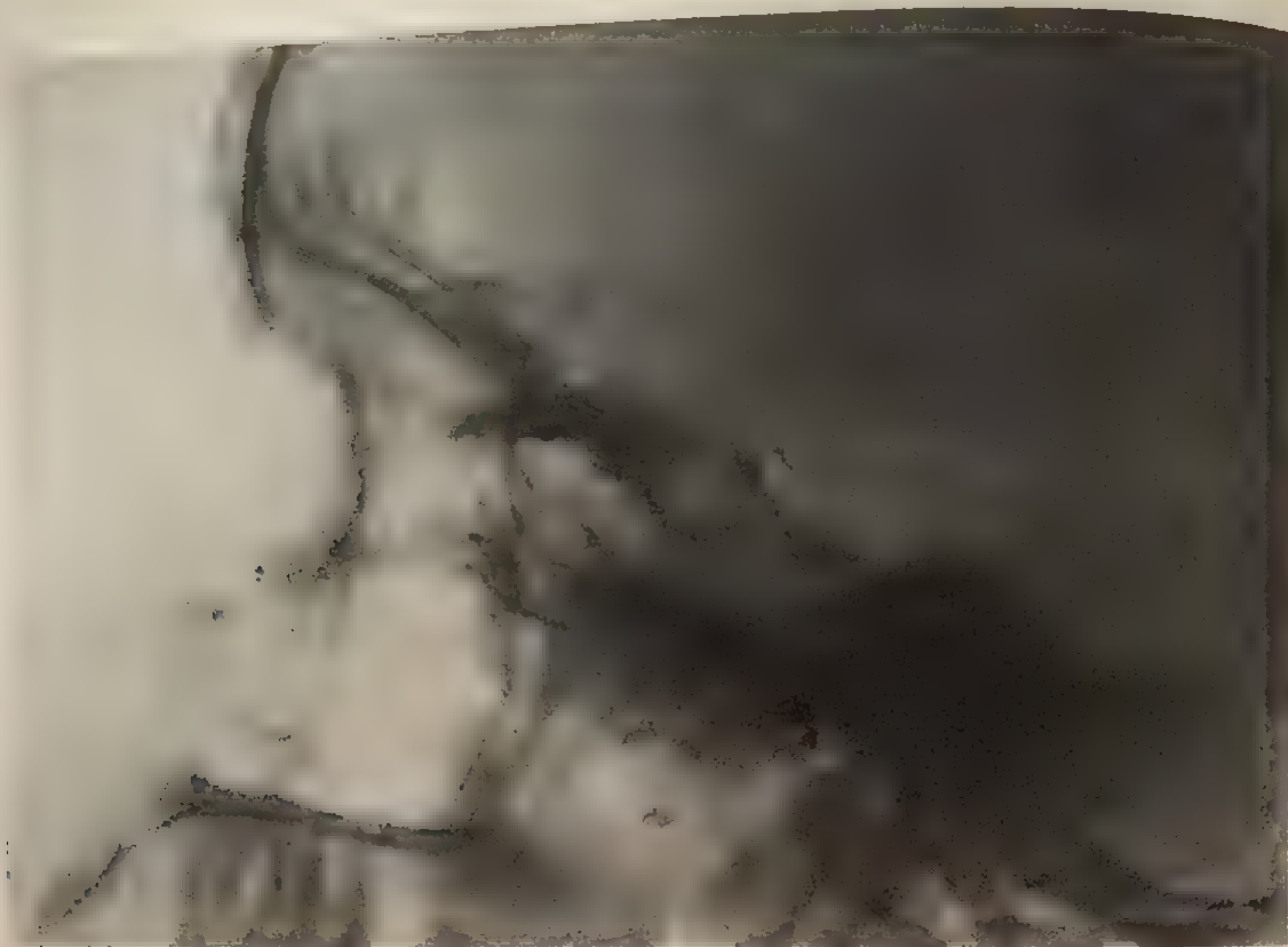


Рис. 27. Опухоль перед турецким седлом



Рис. 28. Опухоль позади турецкого седла

Изменения
эндокринными
системами, которые
приводят к
печеночной недостаточности
и язвенной болезни
Часть эндокринных
систем, кортикоген
гипофиза, вазопрессин
и другие гормоны, которые
выделяются при про-
дукции скучившейся
железы. Сердце при миксе-
деме в перикардиальной
губеркулез в 60%
случаев или еще активнее
выраженную слабость
при просвечивании у
железы, мы вправе думать
Значительные
фрак щитовидной желе-
эндокринное отноше-
Дермальные кисти
железы в них костей

Особые случаи

В настоящее время
и деградации в эндокри-
В отношении цен-
важно очень часто на-
различия от вос-
ния лечебного вмеша-
пространство решает
зависит на неправиль-
ность в области опухо-

В диагностике
клеточных отде-
(рис. 29). Среди
явления преса-
и гиперплазии (1)
область скопления
безразлична. Опе-
чение трудно избе-
бать, поэтому при
обнаружении дан-
ной патологии на-
пряженность диа-
гностики

Изменения мягких тканей, вызванные патологическими эндокринными функциями, обнаруживаемые рентгенологически

Патологическая эндокринная деятельность вызывает рентгенологические изменения не только со стороны костной системы, но вызывает ряд таких изменений за пределами костной системы, которые могут быть распознаны с помощью рентгеновских лучей. Гиперпаратиреоз приводит к нефрокальцинозу или образованию почечных камней, которые обнаруживаются на рентгеновских снимках (рис. 22). У больного с гипадренией часто возникает пептическая язва (Биро и Надь, 1949, 1950; Хетеньи, 1954). Рентгенологический диагноз язвы может подтвердить диагноз гипадренией.

Часть эндокринных нарушений вызывает повышение кровяного давления (например, базофилизм, кортикогенитальный синдром, феохромоцитомы), другая часть в результате токсического воздействия (например, гипертиреоз) приводит к расстройству кровообращения, последствия которого — увеличение размеров сердца и застойные явления в легких — хорошо видны при просвечивании. Шаровидная форма сердца с интенсивными сокращениями и скачущей пульсацией аорты при гипертиреозе сразу бросаются в глаза рентгенолога. Сердце при микседеме часто увеличивается из-за накопления микседематозной жидкости в перикардиальной полости.

Туберкулез в 60% всех случаев является причиной аддисоновой болезни. Закончившийся или еще активный легочный процесс при просвечивании больного с жалобами на выраженную слабость может указывать на возможность аддисоновой болезни. Если при просвечивании у больного с адинамией обнаруживается увеличение вилочковой железы, мы вправе думать о возможности тяжелой миастении.

Злокачественные опухоли эндокринных желез часто образуют костные метастазы (рак щитовидной железы). Рак грудной железы и простаты, который несомненно имеет эндокринное отношение, также рано дает костные метастазы.

Дермоидные кисты яичника иногда обнаруживаются на рентгене благодаря содержанию в них костей и зубов.

Особые способы рентгенодиагностики невроэндокринных заболеваний

В настоящее время уже трудно обойтись без энцефалографии, вентрикулографии и венографии в эндокринной диагностике, особенно в случаях супраселлярных опухолей. В возникновении центральных и супрагипофизарных форм невроэндокринных заболеваний очень часто играют роль опухоли головного мозга, распознавание которых и их разграничение от воспалительных процессов чрезвычайно важно, особенно с точки зрения лечебного вмешательства. Вдувание воздуха в мозговые желудочки и подпаутинное пространство решает не только диагноз, но и место опухоли. Артериограмма мозга указывает на неправильный ход артерий и тем самым на место опухоли. Слабая сосудистая сеть в области опухоли говорит о злокачественной опухоли или кисте.

В диагностике опухолей коры надпочечников в настоящее время — в клиникеских отделениях — широко применяется околопочечная инсуффляция (рис. 29). Среди многих предложенных способов наиболее пригодным является пресакральное вдувание, предложенное Блеквудом (1951). Кокаш и сотрудники (1950) предлагают произвести после вдувания томограмму обоих надпочечников. Этот способ, особенно при вдувании кислорода, кажется безопасным. Оценка рентгеновских снимков требует большого опыта, без чего трудно избежать диагностических ошибок. При гирсутизме с помощью внутривенной или ретроградной пиелографии — если почечные лоханки оказываются деформированными — с большой долей вероятности можно поставить диагноз опухоли надпочечников. С другой стороны, приступообразное повышение кровяного давления с патологическими изменениями на пиелографии говорят в пользу феохромоцитомы. С помощью лапароскопии непосредственно исследуются яичники.

Литература

- Albright, F., Changes Simulating Legg-Perthes Disease (osteocondritis deformans juvenilis) Due to Juvenile Myxoedema. Report of Case. *J. Bone and Joint Surg.* 20, 764 (1938).
- Albright, F.—Burnett, C. H.—Smith, P. H.—Parson, W., Pseudo-Hypoparathyroidism—Example of «Seabright-Bantam-Syndrome». Report of 3 Cases. *Endocrinology* 30, 922 (1942).
- Albright, F.—Butler, A. M.—Hampton, A. O.—Smith, P., Syndrome Characterized by Osteitis fibrosa disseminata, Areas of Pigmentation and Endocrine Dysfunction, with Precocious Puberty in Females. Report of 5 Cases. *New Engl. J. Med.* 216, 727 (1937).
- Albright, F.—Reifenstein, E. C. jun., Osteoporosis of Cushing's Syndrome in Parathyroid Glands and Metabolic Disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1948. Chapt. 6, 165—188. — Parathyroid Glands and Metabolic Disease. Baltimore 1948.
- Aub, J. C.—Bauer, W.—Ropes, M.—Heath, C., Relation of Thyroid Gland to Calcium Metabolism. *Trans. Ass. Amer. Phys.* 42 344 (1927).
- Biró, L.—Nagy, Gy., Az ulcus-betegségek és a mellékvese összefüggései. (Az ulcus-betegség kezelése mellékvesekéreg, adrenalin, konyhasó és histaminnal) (Связь язвенной болезни с надпочечниками [Лечение язвенной болезни корой надпочечников, адреналином, поваренной солью и гистамином]). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 260 (1949).
- Biró, L.—Nagy, Gy., Beziehungen zwischen Ulkuskrankheit und Nebenniere. *Gastroenterology* 76, 169 (1950/51).
- Blackwood, J., Presacral Perirenal Pneumography. *Brit. J. Surg.* 39, 111 (1951).
- Bronner, H., Die Verkalkung des Corpus pineale im Röntgenbild. *Fortschr. Röntgenstr.* 35, 277 (1927).
- Cushing, H., The Chiasmal Syndrome of Primary Optic Atrophy and Bitemporal Field Defects in Adults with Normal Sella Turcica. *Arch. Ophth.* 3, 505 (1930).
- Engel, M. B.—Bronstein, J. P.—Brodie, A. G.—Wesoke, P., Roentgenographie Cephalometric Appraisal of Untreated and Treated Hypothyroidism. *Amer. J. Dis. Child.* 67, 1193 (1941).
- Erdélyi, J., A hypophysis-tumorkkal kapcsolatos röntgenelváltozások diagnosztikai értékeléséről (Диагностическая оценка рентгенологических изменений, связанных с опухолью гипофиза). *Magy. Röntg. Közl.* 5/6 (1928a).
- Erdélyi, J., Diagnostische Verwertung der mit Hypophysengeschwülsten zusammenhängenden Röntgenveränderungen. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 38, 280 (1929b).
- Erdélyi, J., Über die Beschattung des Sinus sphenoidalis bei Hypophysentumoren. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 37, 674 (1928c).
- Erdélyi, J., A sinus sphenoidalis árnyékoltságaról hypophysis tumoros betegekben (О затемнении пазухи клиновидной кости у больных с опухолью гипофиза). *Magyar. Rönt. Közl.* (1927).
- Erdélyi, J., A fokozott agynyomás által okozott koponyaelváltozásokról (Об изменениях черепа на почве повышенного мозгового давления). *Magy. Röntg. Közl.* 5/6 (1929).
- Erdélyi, J., Schädelveränderungen bei gesteigertem Hirndruck. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 41, 153 (1930).
- Erdélyi, J., Die Röntgendiagnostik der Hypophysengeschwülste. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 51, 125 (1935).
- Gsell, O., Chronische idiopathische Tetanie (mit Psoriasis): hypoparathyreoider Kretinismus. *Dtsch. med. Wschr.* 75, 1117 (1950).
- Haas, L., Erfahrungen auf dem Gebiete der radiologischen Selladiagnostik. A) Allgemeiner Teil. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 33, 419 (1925). B) Spezialer Teil. *Ibidem* 33, 469 (1925).
- Haas, L., Einzelheiten aus der Röntgendiagnostik der Sella turcica. *Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen* 50, 465, 468 (1934); 51, 147 (1935).
- Hernberg, C. A., Skelettveränderungen bei Diabetes mellitus der Erwachsenen. *Acta med. scand.* 143, 1 (1952).
- Hetényi, G., A fekélybetegség időszerű kérdései (Актуальные вопросы язвенной болезни). Akadémiai Kiadó, Budapest 1954.
- Holló, I.—Julesz, M.—Erdélyi, J., Morgagni-syndroma (Синдром Морганьи). *Magy. Belorv. Arch.* 7, 65 (1954).
- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., *Clinical Endocrinology*. 76. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia 1953.
- Julesz, M.—Holló, I.—Jellinek, H.—Szinay, Gy., Morgagni-Syndroma, II. közlemény. (Синдром Морганьи, II сообщение). *Magy. Belorv. Arch.* 8, 58 (1955).
- Kokas, F.—Zsebők, Z., A mellékvese és vese perirenális levegőbefúvással való röntgenábrázolásának új módszere (Новая методика рентгенологического исследования надпочечников и почек путем периренального вдувания воздуха). *Honvédeorvos* 5/1 (1950).

- Kovács, A., Untersuchungen über die Sellagröße nach Haas bei Kindern und bei Erwachsenen. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 50, 469 (1934).
- Környei, S.—Mattyus, A., Zur Kenntnis der vornehmlich striato-dental lokalisierten Kalkablagerungen im Gehirn. Mschr. Psychiat. Neurol. 119, I (1950).
- Looser, E., Über die Ossifikationsstörungen bei Kretinismus. Verh. dtsh. Path. Ges. 24, 352 (1929).
- Pueech, P.—Stuhl, L., Adénomes de l'hypophyse; aspects radiologiques schématiques de la selle turcique. Presse méd. 42, 113 (1934).
- Reilly, W. A.—Smyth, F. S., Stripped Epiphyses with Congenital Hypothyroidism (Cretinoid Epiphysial Disgenesis). Amer. J. Roentgenol. 40, 675 (1938).
- Schüpbach, A.—Courvoisier, B., Existe-t-il un pseudohypoparathyroïdisme? Schweiz. med. Wschr. 79, 887 (1949).
- Uhlemann, H. J., Familiäre idiopathische Tetanie im Rahmen pluriglandulärer Insuffizienz. Klin. Wschr. 28, 489 (1950).
- Vastine: Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstrahlen 26, 1 (1927). цит.: Erdélyi, J., A fokozott agy-nyomás által okozott koponyaelváltozásokról (Об изменениях черепа на почве повышенного мозгового давления). Magy. Röntg. Közl. 5/6 (1929).
- Wagner, R.—White, P.—Bogan, J. K., Diabetic Dwarfism. Amer. J. Dis. Child. 62, 667 (1942).
- Younghusband, D.—Hurxthal, L. M., Неопубликованные данные. цит.: Hurxthal, L. M.—Musulin, N). Endocrinology 107, 1953.
- Ziskin, T., Observations on the Hypophyseal Area in Hypertension. Radiology 53, 406 (1949).

ЗНАЧЕНИЕ ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИИ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Нарушение общего равновесия организма эндокринного происхождения может различно воздействовать на электрокардиограмму. То обстоятельство, что невроэндокринные заболевания изменяют электрокардиограмму, однако, еще не значит, что вызванные ими изменения характерны для отдельных эндокринных заболеваний. Мы не знаем такого невроэндокринного заболевания, для которого электрокардиограмма могла бы считаться характерной. Все же имеются определенные электрокардиографические синдромы, которые при наличии определенного симптомокомплекса могут подтвердить диагноз. «Микседематозную электрокардиограмму» мы встречаем при диффузном миокардите, но кроме этого перикардальный экссудат, да и изменение положения сердца может вызывать подобные изменения электрокардиограммы. При наличии соответствующих клинических признаков понижение вольтажа может говорить в пользу диагноза микседемы. Кроме паратиреопривной тетании к удлинению «электрической систолы» (расстояния зубцов Q—T) могут привести ожирение, ацидоз, гипокалиемия, микседема и вообще ишемия миокарда любого происхождения. Положительный признак Хвостека, приступы тонических судорог с потерей сознания или без него, с удлинением интервала Q—T говорят в пользу диагноза тетании.

Гипоталамус может оказать влияние на электрокардиограмму в нескольких направлениях: к задней доле гипофиза он посылает парасимпатические, а к передней доле — симпатические импульсы. Tractus hypothalamo-adrenomedullaris усиливает выработку адреналина, значит, вызывает перевес симпатической нервной системы в то время, когда tractus hypothalamo-pancreaticus усиливает выработку инсулина, вызывая при этом перевес парасимпатической нервной системы. В результате повреждения серого бугра больные прибавляют в весе, что влечет за собой отклонение электрической оси сердца влево. Опухоли гипоталамуса, повышая мозговое давление, вызывают «вагусную»

электрокардиограмму с экстрасистолами и иногда узловым добавочным ритмом.

Электрокардиографические признаки, наблюдаемые в связи с гипопизарными заболеваниями, изменчивы. В их возникновении играют роль: нарушение ионного равновесия, повышение кровяного давления, изменение проводимости кожи, гипоксемия и другие неизвестные причины. При болезни Симмондса изменений электрокардиограммы не отмечено, за исключением понижения тиреотропной функции (Лерман и сотр., 1942; Хорракс и сотр., 1953). В одной части случаев была отмечена депрессия S—T, низкий зубец T и высокий зубец U (Мёлиг, 1936), в другой части — соответственно гипопизарной микседеме — было отмечено понижение вольтажа (Такер и сотр.,

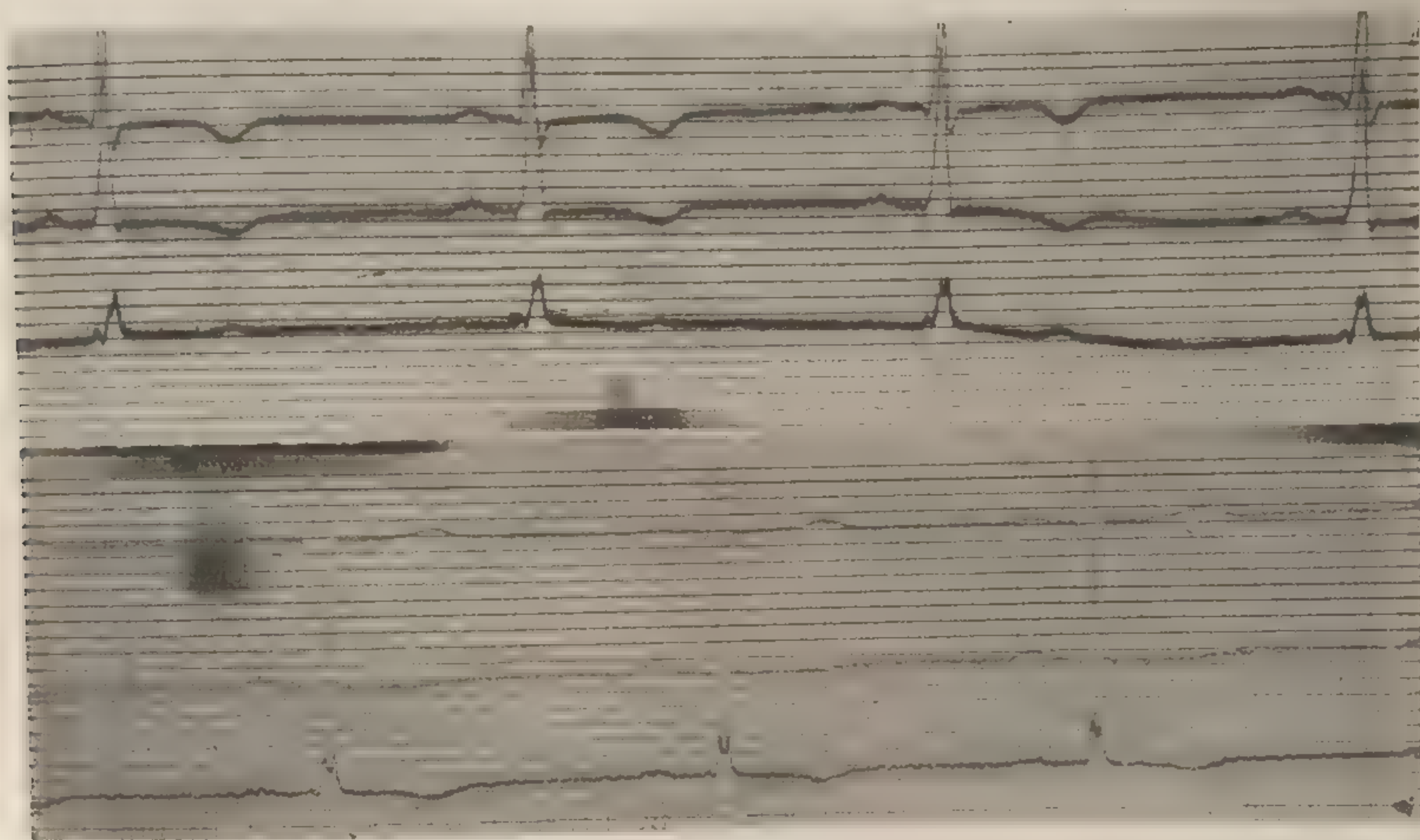


Рис. 30. Электрокардиограмма 16-летнего мальчика, страдающего болезнью Кушинга
а) до облучения гипофиза, б) после облучения

1950). Среди заболеваний, связанных с частичной гиперфункцией передней доли, акромегалия в 40% случаев сопровождается нормальной ЭКГ, а в 60% случаев наблюдается депрессия S—T и расширение желудочкового комплекса (Йетер, 1928; Шрайр и сотр., 1937; Бартелхеймер, 1947). При базифилизме электрокардиограмма, как правило, нормальная. Базифилизм (болезнь Кушинга) сопровождается гипертонией, гипокалиемией — на почве усиленной работы коры надпочечников и ожирением, в результате чего часто возникают изменения ЭКГ. Чаще всего отмечается отклонение электрической оси влево, изменения, соответствующие гипертрофии левого желудочка сердца, и низкие или отрицательные зубцы T_{1-2} (Ханссен, 1936; Малагуцци-Валери, 1940; Луфт, 1946). Последнее является результатом гипокалиемии (Тибо и сотр., 1950) или тяжелой ишемии миокарда (Пейдж и сотр., 1937). Электрокардиограмма 16-летнего мальчика, страдающего болезнью Кушинга, давала изменения, сходные с теми, которые наблюда-

ются при инфаркте передней стенки (рис. 30). Больной никогда не жаловался на сердце, наоборот, усердно занимался спортом. Под влиянием облучения гипофиза патологические изменения электрокардиограммы скоро полностью исчезли.

Неосложненная форма *сахарного диабета*, возникающего на почве повреждения *tractus supraopticohypophyseus*, обычно сопровождается нормальной ЭКГ (Мэ́кГевек и сотр., 1942). Некоторыми авторами были отмечены незначительные изменения ЭКГ (Мате и сотр., 1941). Вазопрессин, выработанный или мобилизованный задней долей гипофиза, причиняет тяжелые изменения электрокардиограммы. Знать эти изменения важно не столько с точки зрения диагностики заболеваний, связанных с гиперфункцией задней доли, что наблюдается очень редко, сколько потому, что препараты вазопрессина широко применяются в лечении, а также в диагностике. Внутримышечное введение 40 единиц питепрессина у здоровых людей почти не вызывает никаких изменений электрокардиограммы (Старр и сотр., 1937; Грейбил и сотр., 1941). Вопреки этому, у больных со склерозом венечных сосудов введение такой же дозы влечет за собой изменение зубца Т в отрицательном направлении в I, II и V₄ отведениях или выраженную депрессию S—Т в I, II, III и V₄ отведениях (Раскин, 1947).

Пониженная функция щитовидной железы влечет за собой возникновение характерного электрокардиографического синдрома. Для т. н. «микседематозной электрокардиограммы» характерна амплитуда колебаний, не превышающих 5 мм в трех стандартных отведениях («low voltage») (Блумгарт и сотр., 1935; Харкстал, 1935; Мисске, 1936). Эти изменения только в том случае считаются действительно характерными для микседемы, если они исчезают под влиянием препаратов тиреоидеи или тироксина (Олер и сотр., 1934; Эванс, 1937; Смит, 1938). Низкие колебания ЭКГ при микседеме были связаны с плохой проводимостью кожи, в результате ее сухости. Однако путем применения подкожных отведений было доказано наличие пониженного вольтажа на ЭКГ, что давало право отбросить данное предположение как необоснованное (Лерман, 1934). Главная причина пониженного вольтажа заключается в «коротком замыкании», вызванном микседематозной тканью отчасти в сердечной мускулатуре, отчасти в перикарде из-за часто возникающего при микседеме выпота (Марцулло и сотр., 1939; ЛяДю, 1943; Шнитцер и сотр., 1946). Понижение обмена веществ способствует возникновению пониженного вольтажа путем уменьшения мембранозного напряжения. К микседематозному электрокардиографическому синдрому относится еще наличие низкого, часто отрицательного зубца Т в I—II—III или, I—III отведениях (Шарпи-Шафер, 1943). Микседема сердечной мускулатуры препятствует обмену веществ между капиллярами и мышечными волокнами, что влечет за собой нарушение реполяризации (низкий или отрицательный зубец Т). Можно сказать, что те изменения электрокардиограммы, которые исчезают под влиянием тиреоидеи, были связаны с микседемой. Иногда отмечается удлинение времени проведения импульса от предсердий к желудочкам, нарушение проведения импульса интравентрикулярно и удлинение интервала Q—Т (Хольцманн, 1937; Шлезингер и сотр., 1949). Электрокардиографическая картина при кретинизме изменчива (Баратц и сотр., 1942; Шарпи-Шафер, 1944).

При *гипертиреозах* часто наблюдаются высокие зубцы Р и Т, что отмечается еще и при недлительных существующих тахикардиях другого проис-

хождения. Зубец Р особенно высок во II и III отведениях, т. е. соответствует легочному Р. Другой особенностью «гипертиреотической» электрокардиограммы является синусовая тахикардия (Бреннер, 1935; Розе и сотр., 1935). Перевес симпатической нервной системы сам по себе может вызывать появление высокого зубца Р, но в этом может еще играть роль усиление сопротивления в малом кругу в результате увеличения минутного объема (Шпанг и Корт, 1939). Расширение зубца Р указывает на опасность возникновения мерцания предсердий. Часто наблюдаются высокие зубцы (Шпанг и сотр., 1939). Интервал Р сначала, как правило, укорачивается (симпатическое воздействие), но при затянувшихся, тяжелых случаях — удлиняется. В тяжелых случаях электрическая ось отклоняется вправо, отчасти из-за опущения диафрагмы вследствие исхудания больных, отчасти из-за усиленного сопротивления в малом кругу (Параде и сотр., 1935). В тяжелых случаях зубец Т уплощается и даже становится отрицательным. В то же время наблюдается депрессия линии S—Т в двух или трех стандартных отведениях (Раднаи, 1936).

В образовании «гипертиреотической» электрокардиограммы, кроме воздействия тироксина на вегетативную нервную систему, играет роль его непосредственное токсическое действие на сердечную мышцу (Гудпесчёр, 1921; Гудалл и сотр., 1927; Визер и сотр., 1939). На это указывают и опыты Йетера (1932), в которых он доказал, что тканевая культура сердечной мышцы, лишенная нервных клеток, учащает свои сокращения под влиянием воздействия тироксина. У человека под влиянием воздействия тироксина сперва возникает *возбужденная форма электрокардиограммы при тахикардии* с наличием уже упомянутых высоких зубцов Р и Т. При более тяжелых случаях наблюдается *форма утомления на электрокардиограмме при тахикардии*, гистологическая основа которой заключается в тяжелой, достигающей почти некроза дегенерации сердечной мускулатуры. Предварительная ревматическая инфекция повышает чувствительность сердца при базедовой болезни к действию тироксина. С другой стороны, сердце при тиреотоксикозе становится чрезвычайно чувствительным к воздействиям любого происхождения. При «пробе с гипоксией» у больных с гипертиреозом уже тогда отмечаются нарушения медленной (ST) и быстрой (T) реполяризации, когда на электрокардиограмме здоровых людей еще нет никаких изменений (Ларсен, 1935). То же самое наблюдается в опытах с выполнением работы. Причина всего этого заключается в том, что сердце при базедовой болезни даже в состоянии покоя работает с повышенным потреблением кислорода, благодаря усилению процессов обмена веществ, и поэтому легче возникает состояние относительного кислородного голодания. Очень интересен и трудно понятен тот факт, почему столь быстро возникают явления интоксикации дигиталисом на электрокардиограмме у больных с гипертиреозом, хотя общеизвестно, что сердце при базедовой болезни мало чувствительно к лечению препаратами дигиталиса.

После удаления щитовидной железы иногда отмечается временное возникновение отрицательного зубца Т и удлинение интервала Q—Т благодаря усиленному освобождению тироксина в результате оперативного вмешательства (Шпанг и сотр., 1939).

В связи с гипертиреозом мы упоминаем еще о двух электрокардиографических изменениях. Известно, что гипертиреоз сравнительно часто сопровождается пароксизмальной тахикардией. Поэтому при наличии пароксизмальной тахикардии неизвестной причины всегда надо думать и о возмож-

ности гипертиреоза. Одна из наших больных свыше 10 лет страдала от частых приступов пароксизмальной тахикардии. После почти полного удаления щитовидной железы пароксизмальная тахикардия больше не беспокоила больную. У больных базедовой болезнью раньше или позже возникает мерцание предсердий, если они не лечатся или получают неудовлетворительное лечение.

Деятельность *околощитовидных желез* находится в тесной связи с обменом кальция и фосфора. Их патологическая деятельность влечет за собой возникновение выраженных изменений на электрокардиограмме. Часть этих изменений связана с уровнем кальция в сыворотке. Длительность интервала S—T (период медленной реполяризации), составляющего часть расстояния Q—T («электрическая систола»), которое обозначает состояние возбуждения желудочков, зависит от содержания кальция в сыворотке. При гиперпаратиреозах, когда налицо гипокальцемия, удлиняется та часть расстояния Q—T, которая составляет интервал S—T (Фернбах и сотр., 1940; Розе, 1943; Таубенхаус и сотр., 1945). Поэтому для установления диагноза тетании, вернее гипокальцемии, недостаточно одно установление удлинения расстояния Q—T, а в каждом данном случае необходимо выяснить, какая из его частей принимает участие в удлинении расстояния Q—T. Расширение комплекса QRS, характеризующего деполяризацию желудочка или зубца T, отражающего быструю реполяризацию желудочка, не зависит от содержания кальция в сыворотке, и поэтому в диагностике тетании не имеет значения. Средняя абсолютная величина расстояния Q—T при тетании удлиняется с 0,30" до 0,62". Мы знаем, однако, что величина расстояния Q—T зависит от частоты сердечного ритма, будет правильнее высчитать конкретную величину расстояния Q—T при данной частоте сердечного ритма с помощью одной из применяемых формул. Такой является формула Фридерция $QT = 8,22 X^3 \sqrt{R-R}$ периода. Удлинение расстояния Q—T зависит от содержания ионизированного кальция в сыворотке. Известно, что ионизированный кальций составляет не строго определенную часть общего количества кальция сыворотки, поэтому между величиной расстояния Q—T и содержанием кальция в сыворотке нет строгого взаимоотношения. Вариации нормальной величины расстояния Q—T столь большие, что трудно согласиться с тем утверждением, по которому при уменьшении содержания кальция в сыворотке на 1 мг% величина расстояния Q—T удлиняется на 8%. Известно, что в спинномозговой жидкости содержится более легко диффундирующий кальций, что дает возможность определить более точные взаимоотношения между величиной расстояния Q—T и содержанием кальция в спинномозговой жидкости (Будыи, 1947). Удлиненный интервал S—T при тетании обычно заканчивается заостренным зубцом T (Хегглин и Хольцманн, 1937; Ашенбреннер, 1937). Под влиянием введения препаратов кальция, AT 10 или витамина D расстояние Q—T снова приобретает нормальную величину.

Удлинение расстояния Q—T в результате расширения зубца T может образоваться на почве ряда причин. Часть их имеет эндокринные отношения. Такого характера удлинение расстояния Q—T встречается при нарушениях углеводного обмена, плюригландулярной недостаточности, микседеме, аддисоновой болезни и в случае параганглиом.

Если под влиянием лечебного воздействия увеличивается содержание кальция в сыворотке и превышает пределы нормального, тогда вслед за этим укорачивается интервал S—T расстояния Q—T, тем самым мы получаем

возможность контролировать эффективность лечения с помощью этих признаков. Для клинической картины *гиперпаратиреоза* (*osteitis fibrosa cystica generalisata*) характерным считается укорочение расстояния Q—T за счет интервала S—T. Иногда одновременно с этим удлиняется время предсердно-желудочковой проводимости. В других случаях мы можем наблюдать отрицательные зубцы T в II и III отведениях (Корт и сотр., 1935; Келлог и сотр., 1936; Хехт и сотр., 1937). Интервал может иногда настолько укорачиваться, что зубец T непосредственно следует за желудочковым комплексом. После удаления гиперфункционирующей аденомы околощитовидных желез расстояние Q—T снова приобретает нормальную величину.

Пониженная работа коры надпочечников при аддисоновой болезни влечет за собой удлинение времени предсердно-желудочковой проводимости и небольшое напряжение комплекса QRS (Майнцер и сотр., 1938; Норпот и сотр., 1943). При кризисе аддисоновой болезни отмечаются уплощенные или отрицательные зубцы T в I и III или II и III отведениях (Делиус и сотр., 1935; Таддеа, 1941; Соффер, 1946). Эти изменения зубца T, а также удлинение Q—T связаны с повышением уровня калия в сыворотке, что иногда приводит к извращению зубца T (Чемберлейн и сотр., 1939). Во время кризиса аддисоновой болезни, когда содержание калия в сыворотке достигает очень больших количеств, зубец T становится высоким (Томсон, 1939). В легких формах аддисоновой болезни мы можем иметь совершенно нормальную электрокардиограмму. Для электрокардиографических изменений при аддисоновой болезни характерно то, что они исчезают под влиянием надлежащего лечения. Под влиянием передозировки ацетата дезоксикортикостерона (ДОКА) зубец T может стать отрицательным в I, или II и III отведениях, благодаря гипокалиемии (Торн и сотр., 1942; Карренс и сотр., 1944).

Принимая во внимание, что аденомы или активные в эндокринном отношении карциномы коры надпочечников сопровождаются гипокалиемией, само собой разумеется, что они влекут за собой такие же изменения электрокардиограммы, которые встречаются при передозировке ДОКА (МэкКерри, 1947).

Если мы здоровому человеку подкожно вводим 0,5—1,0 мг адреналина, то зубец T становится отрицательным и возникает депрессия интервала S—T, в II и III отведениях. Те опухоли мозгового слоя надпочечников, которые вырабатывают адреналин, или норадреналин (феохромоцитомы) приводят также к нарушению реполяризации желудочков. Во время приступа гипертонии часто наблюдаются высокие зубцы P и T (симпатическое возбуждение) с элевацией линии S—T или с ее депрессией (МэкКис, 1944; Соффер, 1946; Блелок и сотр., 1947). После приступов зубец T в I и II отведениях может оставаться отрицательным в течение нескольких недель (постишемический T). В это же время расстояние Q—T удлиняется (Роджерс, 1933; Кремер, 1936; Барредж и сотр., 1948). Последнее является результатом уменьшения содержания гликогена в сердечной мышце (Хегглин, 1944). Если заболевание существует длительное время, тогда зубец T может оставаться окончательно отрицательным и заостренным. Если же оперативное вмешательство произведено вовремя, тогда после проведения операции зубец T может стать положительным.

Гипофункция эндокринной части поджелудочной железы влечет за собой повышение уровня сахара крови. Сахарный диабет сам по себе еще не обязательно должен привести к электрокардиографическим изменениям. Однако,

если нарушение углеводного обмена существует уже длительное время или приводит к состоянию ацидоза, мы наблюдаем такие изменения со стороны электрокардиограммы, которые указывают на нарушение желудочковой реполяризации различной степени тяжести. Длительно существующий сахарный диабет часто осложняется артериосклерозом, склерозом венечных артерий, и поэтому часть электрокардиографических изменений связана с этими осложнениями. При сахарном диабете у взрослых патологически измененная электрокардиограмма встречается в 20—75% всех случаев (Фридман, 1935; Раднаи и сотр., 1937).

При наличии нормальной электрокардиограммы опыт с нагрузкой может выявить нарушение желудочковой реполяризации в форме депрессии интервала S—T (Каглаева и сотр., 1949). Если расстройство углеводного обмена достигает такой степени, что возникновение комы становится неизбежным, тогда тяжелое расстройство обмена веществ прежде всего отражается на миокарде, прилежащем непосредственно к эндокарду, так же, как и гипоксемия, которая прежде всего здесь проявляет свое действие. Соответственно этому электрокардиографические изменения проявляются со стороны интервала S—T и T. Противоречия литературных данных относительно электрокардиограммы диабетической комы основываются в общем на том, что авторы не принимали во внимание, о какой коме идет речь: о нелеченной или о леченной инсулином, декстрозой или алкалиями. В случае нелеченной комы мы имеем дело с «ацидотической» электрокардиограммой, где мы наблюдаем тахикардию, высокий зубец P в II и III отведениях, депрессию интервала P—Q (нарушение реполяризации мускулатуры предсердий), депрессию интервала S—T и удлинение расстояния Q—T благодаря расширению зубца T. Трудно определить конец зубца T, который часто продолжается в выраженном зубце U (Маршал и сотр., 1935; Хадорн, 1938; Ашер и сотр., 1938; Белл и сотр., 1939; Беллет и сотр., 1939). Само собой разумеется, что форма зубца T только отчасти зависит от ацидоза, она зависит еще от существующего склероза венечных артерий и от содержания калия в сыворотке.

В формировании электрокардиограммы больных при лечении их комы инсулином или декстрозой решающим фактором является гипокалиемия, а не ацидоз. Для нее характерно видоизменение интервала RS—T в виде буквы S, который потом заканчивается расширенным, уплощенным двуфазным зубцом T, вызывая удлинение расстояния Q—T (Беллет и сотр., 1939; Лепешкин, 1951). И здесь, как вообще на гипокалиемических электрокардиограммах, часто трудно установить конец зубца T, так как он сливается с высоким зубцом U (Эрнстен и сотр., 1949; Лепешкин, 1951).

Гипогликемия на почве гиперинсулинизма вызывает тяжелые изменения электрокардиограммы. Только часть этих изменений непосредственно связана с гипогликемией. Другая часть связана с усиленной выработкой адреналина — на почве гипогликемии — и гипокалиемией. Менее всего правдоподобно предположение, согласно которому инсулин проявил бы непосредственно вредное воздействие на сердечную мышцу. Электрокардиографические изменения при гиперинсулинизме за последнее время получали большее значение в связи с тем, что инсулин кроме сахарного диабета применяется и для лечения шизофрении. За последнее время спонтанные гипогликемии распознаются чаще.

Электрокардиографические изменения, вызванные инсулином, впервые были отмечены в 1924 году Виттгенштейном и его сотрудниками, а в 1925 году

Хайналом. Электрокардиографические изменения при инсулиновом шоке будут обобщены ниже. Отмечается тахикардия с высокими, иногда расширенными зубцами Р в II и III отведениях. Расстояние Р—Q, как правило, укорачивается, но может быть, что несмотря на тахикардию, удлиняется. Комплекс QRS может быть расширен с увеличением амплитуды в I и II отведениях, благодаря чему электрическая ось отклоняется влево. В противоположность этому *Хольцманн* (1945) считает, что электрическая ось чаще отклоняется вправо, это, по его мнению, вместе с высокими зубцами P_{2-3} , является признаком перенапряжения малого круга кровообращения. Интервал S—T в II и III отведениях уплощен в основном в результате нарушения реполяризации подэндокардиального мышечного слоя желудочка. В то же время уплощается зубец Т, в основном в I и II отведениях, а также в V_4 , где иногда наблюдаются отрицательные зубцы Т (*Де Шатель* и сотр., 1935; *Эрнст*, 1939). При лечении комы инсулином часто возникает S-образная депрессия интервала S—T и высокие зубцы U вследствие гипокалемии. Особенно выраженная депрессия RS—T наблюдается в тех случаях, когда введение инсулина провоцирует приступ грудной жабы (*Хетени*, 1926; *Хайнал*, *Видовски* и *Дьёрдьи*, 1928; *Херрисон*, 1944; *Сенсенбах*, 1946). Спустя несколько часов после ликвидации гипогликемии, обычно встречаются уже нормальные зубцы Т (*Цоман* и сотр., 1950). В отдельных случаях, соответственно необратимым изменениям миокарда, изменение зубца Т уже не нормализуется. *Хайнал* и сотрудники уже в 1928 году доказали, что электрокардиографические изменения, связанные с введением инсулина, не прекращаются после дачи декстрозы.

Другие авторы доказали противоположное (*Соскин* и сотр., 1933, 1935). *Габор* и *Шольти* (1953) доказали, что после введения инсулина возникает гипокалиемия и электрокардиографические изменения связаны с ней. Под влиянием введения калия ЭКГ нормализуется. Расстройство желудочковой реполяризации возникает и при спонтанных гипогликемиях (*Маркс*, 1936). Удлинение расстояния Q—T и высокий зубец К также связаны с гипокалиемией (*Хадорн*, 1936, 1937; *Лепешкин*, 1951).

Гипофункция яичников и климактерический период часто сопровождаются депрессией интервала S—T и низкими зубцами Т. Тот факт, что эти изменения исчезают под влиянием введения фолликулоидов (*Шерф*, 1938, 1940), еще не подтверждает — по нашему мнению, — что эти изменения электрокардиограммы были вызваны недостатком фолликулоидов. Известно, что фолликулоиды обладают сосудорасширяющим действием, и весьма вероятно, что их благоприятное воздействие на электрокардиографические изменения связано именно с этим сосудорасширяющим свойством. На это указывает еще и то, что изменения S—T и Т исчезают под влиянием ДОКА (*Шерф* и сотр., 1942). Однако *женский евнухоидизм и синдром Тёрнера*, как правило, не вызывают изменений со стороны ЭКГ.

Мужской евнухоидизм и евнухизм обычно сопровождаются нормальной электрокардиограммой. При приступе грудной жабы дача тестостеронпропионата в 60% случаев сводит на нет боли вместе с депрессией интервала S—T (*Лессер*, 1943; *Вальдманн*, 1945). Двое из наших больных во время лечения препаратом тестостеронпропионата получили тромбоз венечной артерии, что требует от нас осторожности относительно этого общепризнанного метода лечения.

Литература

- Aschenbrenner, R., Untersuchungen über die Dauer des Kammerreaktionsstromes («QT-Abstand») unter pathologischen Bedingungen; Elektrokardiogramm des in situ durchbluteten Warmblüterherzens bei experimenteller Hypocalcämie. Z. klin. Med. 132, 537 (1937a).
- Aschenbrenner, R., Untersuchungen über die Dauer des Kammerraktionsstromes («QT-Abstand») unter pathologischen Bedingungen; Elektrokardiogramm des isolierten Warmblüterherzens bei Veränderung der Herzleitung. Z. klin. Med. 132, 552 (1937b).
- Aschenbrenner, R., Untersuchungen über die Dauer des Kammerreaktionsstromes («QT-Abstand») unter pathologischen Bedingungen; über die Beeinflussung der Kammerreaktionsstromdauer durch Digitalisglykoside beim Menschen und bei der Katze. Z. Klin. Med. 132, 563 (1937c).
- Asher, G.—Hoecker, F., Lag-sersen Belt Electrocardiogram. Amer. Heart J. 16, 51 (1938).
- Baratz, H. H.—Bronstein, I. P., Heart in Children with Thyroid Deficiency. Amer. J. Child. 64, 471 (1942).
- Bartelheimer, H., Kreislaufbesonderheiten bei der Akromegalie. Dtsch. med. Wschr. 72, 382 (1947).
- Bell, G. H.—Knox, J. A. C.—Small, A. J., Electrocardiograph Electrolytes. Brit Heart J. 1, 229 (1939).
- Bellet, S.—Freed, H.—Dyer, W. W., Electrocardiogram During Insulin Shock Treatment of Schizophrenia and Other Psychoses. Amer. J. Med. Sci. 198, 533 (1939).
- Blalock, J. W. S.—Ferguson, J. W.—Mack, W. S.—Shafar, J.—Symington, T., Phaeochromocytoma. Brit. J. Surg. 35, 179 (1947).
- Blumgart, H. L.—Riseman, J. E. F.—Davis, D.—Weinstein, A. A., Treatment of Angina Pectoris and Congestive Failure by Total Ablation of Normal Thyroid; Results in Arteriosclerotic Heart Disease. Amer. Heart J. 10, 596 (1935).
- Brenner, O., Thyroid Gland and Heart Disease. Brit. Med. J. 2, 199 (1935).
- Bugyi B., Calciumionok hatása a szív működésére (Adatok a mérszanyagcserehez) (Действие ионов кальция на сердечную деятельность [Данные относительно обмена известковых веществ]). Orv. Lapja 3, 442 (1947).
- Burrage, W. C.—Halsted, J. A., Adrenal Medullary Tumor (Pheochromocytoma). Case Report with Successful Operation. Ann. Int. Med. 28, 838 (1948).
- Chamberlain, F. L.—Scudder, J.—Zwemer, R. L., Electrocardiographic Changes Associated with Experimental Alterations in Blood in Cats. Amer. Heart J. 18, 458 (1939).
- De Chatel, A.—Palisa, C., Das Elektrokardiogramm im schweren hypoglykämischen Schock. Klin. Wschr. 14, 1784 (1935).
- Currens, J.—White, P. D., Congestive Heart Failure and Electrocardiographic Abnormalities from Excessive Desoxycorticosterone Acetate Therapy in Treatment of Addison's Disease. Ann. Heart J. 28, 611 (1944).
- Delius, L.—Opitz, E., Über Veränderungen des Elektrokardiogramms bei Morbus Addison. Dtschr. Arch. klin. Med. 1, 178 (1935).
- Ernst, C., Zur elektrokardiographischen Diagnose von Vorhofveränderungen beim Menschen mittels Brustwandableitungen. Klin. Wschr. 18, 1188 (1939).
- Ernstene, A. C.—Proudfit, W. L., Differentiation of Changes in Q—T Interval in Hypocalcemia and Hypopotassemia. Amer. Heart J. 38, 260 (1949).
- Evans, C., Myxoedema Heart Disease; Treatment and Radiographic Changes. Lancet 2, 1300 (1937).
- Fernbach, J.—Szandányi, L. von, Mit Hilfe des Elektrokardiogrammes diagnostizierte tetanoide Epilepsie. Klin. Wschr. 19, 372 (1940).
- Friedmann, G., Cardiovascular Status of Diabetic Patients after Fourth Decade of Life. Arch. Int. Med. 55, 371 (1935).
- Gábor, Gy.—Solti, F., Insulin által okozott elektrokardiographiai elváltozások keletkezéséről (О возникновении электрокардиографических изменений под влиянием инсулина). Magy. Belorv. Arch. 6, 68 (1953).
- Goodall, J. S.—Rogers, L., Electrical and Histological Manifestations of Thyreotoxic Myocarditis. Brit. Med. J. 1, 1141 (1927).
- Goodpasture, E. W., Myocardial Necrosis in Hyperthyroidism. J. Amer. Med. Ass. 76, 1545 (1921).
- Graybiel, A.—Glendy, R. E., Circulatory Effects Following Intravenous Administration of Pitressin in Normal Persons and in Patients with Hypertension and Angina Pectoris. Amer. Heart J. 21, 481 (1941).
- Hadorn, W., Untersuchungen über die Beeinflussung des Herzens durch Insulin und Hypoglykämie (bes. Berücksichtigung der elektrokardiographischen Befunde bei der Insulinbehandlung der Schizophrenie). Z. klin. Med. 130, 643 (1936).

- Hadorn, W., Untersuchungen des Herzens im hypoglykämischen Schock (Unter besonderer Berücksichtigung der elektrokardiographischen Befunden bei der Insulinbehandlung der Schizophrenie). Anhang: Das Elektrokardiogramm bei der Kardiazolschockbehandlung der Schizophrenie. *Arc. Kreislaufforsch.* 2, 70 (1937).
- Hadorn, W., Über kombinierte Thrombo-Embolie der Koronararterien. *Z. Kreisl. Forsch.* 30, 563 (1938).
- Hanssen, P., Cushing Syndrome. Report of a Case Treated with X-Ray. *Acta med. Scand.* 89, 517 (1936).
- Harrison, T. R., Clinical Aspects of Pain in Chest; Angina Pectoris. *Amer. J. Med. Sci.* 207, 561 (1944).
- Haynal, E., Elektrokardiographische Untersuchungen über Insulinwirkung auf das Herz. *Klin. Wschr.* 4, 403 (1925).
- Haynal, E.—Vidovszky, L.—Györgyi, G., Elektrokardiographische Untersuchungen über Insulinwirkung auf das Herz. Insulin und geschädigter Herzmuskel. *Klin. Wschr.* 7, 1543 (1928).
- Hecht, H.—Korth, C., Über Wesen und Bedeutung des QT-Intervalles im Elektrokardiogramm. *Z. f. Kreislaufforsch.* 29, 577 (1937).
- Hegglin, R.—Holzmann, M., Abnorme Vorzeitigkeit des 2. Herztones bei verlängerter QT-Distanz im EKG. *Klin. Wschr.* 16, 1146 (1937).
- Hegglin, R., Die verlängerte QT-Dauer im Elektrokardiogramm. *Arch. f. Kreislaufforsch.* 13, 173 (1944).
- Hetényi, G., Angina pectoris insulinkezelés alatt (Грудная жаба во время лечения инсулином). *Orv. Hetilap* 70, 403 (1926).
- Holzmann, M., Klinische Elektrokardiographie. Fretz und Wasmuth A. G., Zürich 1945.
- Holzmann, M., Klinische Erfahrungen mit elektrokardiographischen Brustwandableitungen. *Arch. f. Kreislaufforsch.* 2, 1 (1937).
- Horrax, G.—Hurxthal, L. M.—Hare, H. F.—Younghusband, O., цит.: Hurxthal: Clinical Endocrinology. Vol. I, 155 (1953).
- Hurxthal, L. M., Myxedema Heart with Congestive Heart Failure and Polyserous Effusions. *New Engl. J. Med.* 213, 264 (1935).
- Каглаева, Ш. И.—Дибнер, Р. Д., Изменение электрокардиограммы у больных сахарным диабетом после физической нагрузки. *Клин. Мед.* 26, 5, 79 (1949).
- Kellog, F.—Kerr, W., J., Electrocardiographic Changes in Hyperparathyroidism. *Amer. Heart J.* 12, 346 (1936).
- Korth, C.—Hecht, H., Über den klinischen Wert des Elektrokardiogramms in Brustwandableitungen. *Klin. Wschr.* 14, 992 (1935).
- Kremer, D. N., Medullary Tumor of Adrenal Glands with Hypertension and Juvenile Arteriosclerosis. *Arch. Int. Med.* 57, 999 (1936).
- La Due, J. S., Myxedema Heart; Pathological and Therapeutic Study. *Ann. Int. Med.* 18, 332 (1943).
- Larsen, Effect of Anoxemia on Human Ecg. *Acta Med. Scand. Suppl.* 78, 141 (1935).
- Lepeschkin, E., Modern Electrocardiography. Vol. I. The P—Q—R—S—T—U Complex. The Williams and Wilkins Company, Baltimore 1951.
- Lerman, J.—Clark, R. J.—Means, J. H., Further Observations on Heart in Myxoedema. *Ann. Int. Med.* 8, 82 (1934).
- Lerman, J.—Stebbins, H. D., Pituitary Type of Myxoedema: Further Observations. *J. Amer. Med. Ass.* 119, 391 (1942).
- Lesser, M. A., Treatment of Angina Pectoris with Testosterone Propionate; Further Observations. *New Eng. J. Med.* 228, 185 (1943).
- Luft, R., The Treatment of Cushing's Syndrome. *Acta Med. Scand.* 124, 227 (1946).
- McGavack, T. H.—Boyd, L. J.—Gelvin, P., Experimental Modification of Water and Salt Output in Patients with Diabetes Insipidus. *J. Clin. Endocr.* 2, 551 (1942).
- Mac Keith, R., Adrenal-Sympathetic Syndrome; Chromaffine Tissue Tumour with Paroxysmal Hypertension. *Brit. Heart J.* 6, 1 (1944).
- McQuarrie, I., Clinical Significance of Hypopotassemia. *Chicago Med. Soc. Bull.* 50, 69 (1947).
- Mainzer, F.—Krause, M., Über das Elektrokardiogramm des Hundherzens nach Phlorrhizinvergiftung. *Cardiologia (Basel)* 2, 129 (1938).
- Malaguzzi-Valeri, C., Über den Cushingschen Symptomenkomplex. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 58, 29 (1940).
- Marchal, G.—Soulié, P.—Grupper, C., Coma diabétique par collapsus cardiaque sans acidocétose. Modifications électrocardiographiques. *Bull. et Mém. Soc. méd. hôp. Paris*, 51, 1309 (1935).
- Marzullo, E. E.—Franco, S., Myxoedema with Multiple Serous Effusions and Cardiac Involvement (Myxoedema Heart); Case Report. *Amer. Heart J.* 17, 368 (1939).

- Marx, H., Die Spontanhypoglykämie. Dtsch. med. Wschr. 62, 843 (1936).
- Máté, K. — Gyergyói, J., Anyagcserezavarok elektrokardiogrammjai (Электrokardiogramмы при нарушениях обмена веществ). Orvostud. Közl. 2, 73 (1941).
- Misske, B., Das Elektrokardiogramm des Myxödemherzens. Z. f. Kreislaufforsch. 28, 601 (1936).
- Moehlig, R. C., Pituitary Cachexia (Simmond's Disease); Report of Case in which Patient Failed to Respond to Various Forms of Endocrine Therapy. Endocrinology 20, 155 (1936).
- Norpoth, L. — Vagaedes, K., Störungen der Reizentstellung und Reizleitung bei Addison'scher Krankheit. Z. f. Kreislaufforsch. 35, 673 (1943).
- Ohler, W. R. — Abramson, J., Heart in Myxedema. Arch. Int. Med. 53, 165 (1934).
- Page, A. P. — Roberts, L. V. — Biggart, J. H., Cushing's Syndrome in Mulatto, with Histological Report, Lancet 2, 625 (1937).
- Parade, G. W. — Foerster, H. R., Das EKG bei Morbus Basedow. Z. klin. Med. 129, 198 (1935).
- Radnai, P., A hypertoniás és hyperthyreosisis szívelváltozások elektrokardiographiai kórjósata és korai kórisméje (Электrokardiографический прогноз и ранняя диагностика изменений сердца при гипертонии и гипертиреозе). Orv. Hetilap 80, 665 (1936).
- Radnai, P. — Weisz, R., Über die Kreislaufkomplikationen des Diabetes. Z. klin. Med. 132, 355 (1937).
- Rogers, E., Paroxysmal Hypertension Associated with Ganglioneuroma of Suprarenal Medulla. Amer. Heart J. 8, 269 (1933).
- Rose, E., Hypoparathyroidism. Clinics 1, 1179 (1943).
- Rose, E. — Wood, F. C. — Margolies, A., Heart in Thyroid Disease; Effect of Thyroidectomy on Electrocardiogram. J. Clin. Invest. 14, 497 (1935).
- Ruskin, A., Pitressin Test of Coronary Insufficiency Amer. Heart J. 34, 569 (1947).
- Scherf, D., Über das Elektrokardiogramm bei Störungen der Ovarialtätigkeit. Klin. Wschr. 17, 44 (1938).
- Scherf, D., Respiratory and Circulatory System in Females with Ovarian Dysfunction. Ann. Int. Med. 13, 1414 (1940).
- Scherf, D. — McGavack, T. H., Estrogen-Like Action of Desoxycorticosterone Acetate upon Altered Electrocardiogram Seen in Various Hypo-Ovarian States. Amer. J. med. Sci. 204, 41 (1942).
- Schlesinger, B. — Landtman, B., Electrocardiographic Studies in Cretins. Brit. Heart J. 11, 237 (1949).
- Schnitzer, R. — Gutman, D., Myxoedema with Pericardial Effusion. Brit. Heart J. 8, 25 (1946).
- Schire, I. — Sharpey-Schafer, E. P., The Inhibition of Pituitary Activity in Acromegaly by Oestradiol Benzoate and Testosterone Propionate. Clin. Sci. 3, 413 (1937).
- Sensenbach, W., Some Common Conditions, not Due to Primary Heart Disease, that May Be Associated with Changes in Electrocardiogram. Ann. Int. Med. 25, 632 (1946).
- Sharpey-Schafer, E. P., Potassium Effects on Electrocardiogram of Thyroid Deficiency. Brit. Heart J. 5, 85 (1943).
- Sharpey-Schafer, E. P., Recent Advances in Treatment; Endocrinology. Practitioner 153, 302 (1944).
- Smyth, C. J., Angina Pectoris and Myocardial Infarction as Complication of Myxedema, with Special Reference to Danger of Treatment with Thyroid Preparations. Amer. Heart J. 15, 652 (1938).
- Soffer, L. J., Diseases of the Adrenals. 116 — 121, Lea and Febiger, Philadelphia 1946.
- Soskin, S. — Katz, L. N. — Strouse, S. — Rubinfeld, S. H., Treatment of Elderly Diabetic Patients with Cardiovascular Disease; Available Carbohydrate and Blood Sugar Level. Arch. Int. Med. 51, 122 (1933).
- Soskin, S. — Katz, L. N. — Frisch, R., Dual Nature of Action of Insulin upon Heart. Ann. Int. Med. 8, 900 (1935).
- Spang, K. — Korth, C., Das Elektrokardiogramm bei Überfunktionszuständen der Schilddrüse. Arch. f. Kreislaufforsch. 4, 189 (1939).
- Starr, J. — Gamble, C. J. — Margolies, A., Clinical Study of Action of 10 Commonly Used Drugs on Cardiac Output, Work and Size; on Respiration, on Metabolic Rate and on Electrocardiogram. J. clin. Invest. 16, 799 (1937).
- Taubenhaus, M. — Engle, H. M., Clinical Observations on Case of Idiopathic Tetany and Epilepsy. J. clin. Endocr. 5, 147 (1945).
- Teabeaut, R. — Engel, F. L. — Taylor, H., Hypokaliemia, Hypochloremia, Alkalosis in Cushing's Syndrome. Observations of Effects of Treatment with Potassium Chloride and Testosterone. J. clin. Endocr. 10, 399 (1950).
- Thaddea, S., Die Nebenniereninsuffizienz. Stuttgart 1941.

- Thomson, W. A. R., Potassium and T Wave of Electrocardiogram. *Lancet* 1, 808 (1939).
- Thorn, G. W. — Dorrance, S. S. — Day, E., Addison's Disease; Evaluation of Synthetic Desoxycorticosterone Acetate Therapy in 158 Patients. *Ann. Int. Med.* 16, 1053 (1942).
- Tucker, H. St. G. — Chitwood, J. L. — Parkor, C. P., Pituitary Myxedema; Report of 3 Cases. *Ann. Int. Med.* 32, 52 (1950).
- Vizer, T. — Haban, G., Herzveränderungen bei experimenteller Hyperthyreose mit besonderer Berücksichtigung des Elektrokardiogramms. *Arch. f. Kreislaufforsch.* 5, 49 (1939).
- Waldmann, S., Treatment of Angina Pectoris with Testosterone Propionate. *J. clin. Endocr.* 5, 305 (1945).
- Wittgenstein, A. — Mendel, Br., Die Veränderung der T-Zacke des Elektrokardiogramms während der Insulinwirkung. *Klin. Wschr.* 3, 1119 (1924).
- Yater, W. M., Acromegaly and Diabetes. Report of 6 Cases. *Arch. Int. Med.* 41, 883 (1928).
- Yater, W. M., Mechanism of Adjustment of Circulation in Hyperthyroidism (Thyrototoxicosis). *Amer. Heart J.* 8, 1 (1932).
- Zohman, B. L. — Russek, H. I., Influence of Insulin Shock Therapy on Electrocardiogram. *Amer. Heart J.* 39, 737 (1950).

ОЦЕНКА ЛАБОРАТОРНЫХ АНАЛИЗОВ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Состав организма у позвоночных, стоящих на высшей ступени развития, в том числе и у людей, является постоянным. Такое постоянство отнюдь не представляет собой какое-либо статическое постоянство, ибо оно является таким состоянием равновесия, которое поддерживается сложной цепью противодействующих друг другу механизмов.

Понятие жизни тесно связано с понятием обмена веществ, что дает возможность организму построить новые, необходимые вещества и освободиться от ненужных, с последующим замещением их. Обмен веществ находится под управлением невроэндокринной системы. Нарушение состояния равновесия эндокринной системы влечет за собой нарушение обмена веществ, с одной стороны, а с другой — нормальная деятельность эндокринной системы требует нормального обмена веществ.

Нарушение эндокринной регуляции изменяет химизм жидкостей организма. Эти изменения обнаруживаются *методами аналитической химии.* В диагностике невроэндокринных заболеваний все труднее обходиться без химических методов. Значение химических исследований заключается не только в том, что с их помощью можно распознавать выраженные, т. н. классические формы заболеваний, а в первую очередь в том, что они дают нам возможность распознавать не выраженные или только начинающиеся невроэндокринные заболевания. Бывает и так, что химические анализы даже при выраженной форме заболевания не дают нам достоверных данных. На основании выраженной адинамии и характерной пигментации мы уже тогда поставили диагноз аддисоновой болезни, когда со стороны картины сывороточных электролитов еще не было обнаружено изменений, характерных для недостаточности надпочечников.

Для химических анализов мы пользуемся двумя жидкостями организма: *кровью и мочой.* Одновременное определение количественного содержания какого-либо вещества в крови и моче дает особенно ясное представление о процессах обмена веществ.

При мало выраженном нарушении функции *химические анализы с нагрузкой* особенно целесообразны. Так, например, с помощью нагрузки декстрозой можно обнаружить скрытую форму сахарного диабета.

Применение радиоактивных изотопов дает возможность более точно проследить процессы обмена вещества. Этот способ получает все большее значение в невроэндокринной диагностике.

Продукты желез внутренней секреции попадают в кровоток и оттуда к реагирующим органам, а затем, отчасти в неизменной, отчасти в видоизменной форме, выделяются с мочой. Определение гормонов в моче или в крови обогатило нас ценными диагностическими данными. Часть гормонов со стерановым кольцом в настоящее время определяется уже химическим путем, все же определение большинства гормонов и по сей день производится с помощью биологических методов. Большой недостаток этих методов заключается в том, что они дороги, требуют специального оборудования, лабораторных животных, их точность нас не удовлетворяет и сравнение условных единиц, полученных различными методами, в большинстве случаев невозможно. Правда, в нашем распоряжении имеются и такие биологические пробы, диагностическая ценность которых является почти 100%-ной (например, проба Ашхейм—Цондека), но было бы идеально, если бы все гормоны можно было выразить в мг%, как содержание кальция или натрия в сыворотке.

Невроэндокринная система воздействует не только на химизм крови, но и на морфологический состав ее. Поэтому эндокринная диагностика пользуется и анализом картины крови. В данном конкретном случае должно проводиться морфологическое исследование не только крови, но и других влаг организма. Так, мы получаем важные диагностические данные относительно работы яичек или работы яичника путем морфологического исследования спермы или влагалищного отделяемого. Редко, но может возникнуть необходимость исследования с помощью биопсии (биопсия яичка, выскабливание полости).

Исследование газового обмена имеет значение особенно с точки зрения оценки работы щитовидных желез.

Исследование чувствительности к гормонам и фармакологическим веществам также дает возможность сделать определенные выводы относительно состояния неврогормональной системы (чувствительность к адреналину, витамину B₁).

Этот схематичный обзор ясно показывает большое значение лабораторных анализов в невроэндокринной диагностике. В отношении лабораторных анализов перед эндокринологом поставлены две задачи: 1. он должен знать, какие лабораторные анализы могут помочь в данном конкретном случае в установлении диагноза; 2. он обязан уметь правильно оценить полученные данные лабораторного анализа. Это требует совершенного знания невроэндокринных функций. Однако для правильной оценки этого еще недостаточно. Для того, чтобы при наличии лабораторных данных, указывающих на определенное эндокринное заболевание, от взора врача не ускользнуло заболевание неэндокринного характера нужны обширные патофизиологические и клинические познания. Пониженный уровень кальция крови может встречаться при гипопаратиреозе, но может быть и результатом плохих условий всасывания. Основной обмен повышен при гипертиреозе, но гипертоническая болезнь тоже может служить причиной повышенного основного обмена. Высокий уровень холестерина в сыворотке может говорить о микседеме, но встречается и при нефрозе. При оценке лабораторных данных положение эндокринолога затрудняет то обстоятельство, что он дол-

жен еще считаться с фактором времени. Особенно важно это в отношении женских половых гормонов. Одно определение эстрина или пролана, без учета периода цикла, нам ничего не говорит.

Оценка анализов химических исследований в невроэндокринной диагностике

а) Данные лабораторного исследования расстройств минерального обмена

Минеральный обмен имеет большое значение с точки зрения ионного равновесия, кислотно-щелочного равновесия, водного обмена, нервно-мышечной возбудимости и окислительных процессов организма. Обмен веществ натрия, калия и хлоридов находится в тесном взаимоотношении с водным обменом. В регуляции обмена веществ этих минералов решающую роль играет деятельность коры надпочечников.

Нормальное или патологическое состояние нервно-мышечной возбудимости во многом зависит от обмена кальция и в основном связано с деятельностью околощитовидных желез. Большинство окислительных процессов в организме связано с обменом йода; управление обмена веществ йода главным образом осуществляется щитовидной железой и тиреотропной-тироксинной системой.

1. Осмотическое равновесие, рН крови и тканевых жидкостей зависят от содержания натрия. Соответствующее распределение содержания натрия и калия с точки зрения распределения воды в организме является решающим. Нормальная нервно-мышечная возбудимость зависит от соответствующего соотношения содержания, с одной стороны, натрия и калия и, с другой, кальция и магния. Калий является основным внутриклеточным, натрий — внеклеточным катионом. Если по какой-либо причине калий замещает натрий во внеклеточном пространстве или, наоборот, натрий замещает калий во внутриклеточном пространстве, организм от этого тяжело страдает.

Содержание электролитов крови, как правило, выражается или в миллиграмм-процентах (мг%) или в миллиэквивалент/литр:

$$\text{миллиэквивалент/литр} = \frac{\text{мг/литр} \cdot \text{валентность}}{\text{атомный вес}}$$

Нормальное содержание натрия в сыворотке колеблется от 315 мг% до 340 мг%; в среднем равняется 330 мг%. Эти величины соответствуют 137—147, в среднем 143 миллиэквивалентам/литр. Красные кровяные тельца не содержат в себе натрия или содержат его в ничтожных количествах.

Нормальное содержание калия в сыворотке равняется 16—22, в среднем 19 мг%, вернее 4,1—5,6 миллиэквивалента/литр. Красные кровяные тельца содержат в себе 420 мг% калия.

Нормальное содержание хлора в сыворотке равняется 340—370 мг% или 96—105 миллиэквивалентам/литр. Содержание хлора в цельной крови равняется 270—300 мг%. Содержание хлора в крови иногда выражается

содержанием в ней поваренной соли. Нормальное содержание хлорида натрия в плазме равняется 570—620 мг%, в цельной крови — 450—500 мг%.

«Почечный порог» для поваренной соли равняется приблизительно 560—570 мг% содержания в плазме. При прибавлении больших количеств поваренной соли к пищевому рациону, при нормальных условиях, она почти полностью выделяется с мочой. Если здоровый человек длительное время не получает поваренной соли, выделение поваренной соли с мочой резко уменьшается. Это равновесие содержания поваренной соли нарушается при недостаточности работы коры надпочечников, и выделение хлорида натрия с мочой не уменьшается при недостатке поваренной соли в пище.

Распределение натрия, калия, хлора и воды во внутриклеточном и внеклеточном пространстве регулируется минералокортикоидами коры надпочечников. Здоровый человек под влиянием минералокортикоидов (ДОКА) удерживает натрий, хлор и воду, но усиленно выделяет калий (Торн и сотр., 1937). (Альдостерон не вызывает задержки воды в организме.) Такой эффект получается не только со стороны почек, но и путем воздействия на клеточные мембраны (Кантаров и сотр., 1940). При недостаточности работы коры надпочечников возникают следующие нарушения обмена веществ электролитов: увеличивается содержание натрия и хлора в моче, что сопровождается усиленным диурезом. Одновременно с этим уменьшается выделение калия. Содержание натрия и хлора в крови уменьшается, содержание калия — повышается. В результате потери жидкости кровь сгущается. Падение давления в клубочках приводит к почечной недостаточности.

Кроме стероидов коры надпочечников, часть половых гормонов тоже приводит к задержке натрия, хлора и воды, в том числе и эстрадиол, прегнандиол и тестостерон. При гиперэстринизме часто наблюдаем отеки у женщин и уменьшение количества мочи. При лечении карцином грудной железы мы встречаемся с передозировкой препаратов тестостерона. Как побочное действие этого способа лечения, кроме вирилизации, наблюдается и образование отеков (Торн и сотр., 1941). Как на это указали работы Фёльди и сотрудников (1955), а также Ковача и сотрудников (1956), в поддержании равновесия натрия в организме нервная система играет весьма важную роль.

При недостаточности работы коры надпочечников отмечается гипонатремия и гипохлоремия, с одновременной гиперкалиемией. Особо мы подчеркиваем, что электролитный состав сыворотки изменяется только при угрожающем или развивающемся кризисе аддисоновой болезни. Нормальное содержание натрия, хлора и калия не исключает диагноза аддисоновой болезни. В состоянии ацидоза у больных с сахарным диабетом содержание натрия и хлора в сыворотке понижено, но сгущение крови может скрыть это от нас. В противоположность тому, что наблюдается при недостаточности работы коры надпочечников, часто наблюдается гипокалиемия при ацидозе на почве сахарного диабета. Эта гипокалиемия, с одной стороны, связана с потерей калия в результате ацидоза, с другой стороны — с введением инсулина. При тяжелых формах гиперпаратиреоза также отмечается уменьшение содержания натрия и хлора в сыворотке, кровь сгущается, уменьшается снабжение кровью почек и, как при аддисоновой болезни, возникает почечная недостаточность. Эти изменения возникают на почве длительно существующего усиленного диуреза (Шеллинг и сотр., 1938). По наблюдениям Кеплера (1945), гипохлоремия иногда встречается и при синдроме Кушинга при условии, если к нему присоединяется алкалоз.

Нижеследующие заболевания неэндокринного характера также сопровождаются гипонатремией: рвота по любой причине (например, стеноз привратника, закупорка тонких кишок на высоком уровне), тяжелые поносы, свищи желчного пузыря и тощей кишки, нефриты с потерей поваренной соли, уремия; среди острых инфекционных заболеваний: крупозная пневмония, менингиты, ревматическая лихорадка (ткани ретенируют соли), рожа, брюшной тиф; среди хронических инфекционных заболеваний: туберкулез легких. Гипохлоремия встречается еще при эмфиземе и тогда, когда человек при усиленном потоотделении сразу пьет много воды.

Какие невроэндокринные нарушения сопровождаются гипернатремией и гиперхлоремией? Гиперфункция коры надпочечников всегда сопровождается гипернатремией и гиперхлоремией, независимо от того, является ли гиперфункция первичной гиперфункцией надпочечникового происхождения или вторичной, связанной с гиперфункцией передней доли гипофиза (Андерсон и сотр., 1937; МэкКерри и сотр., 1937), особенно в том случае, если на передний план выступает усиленная секреция минералокортикоидов (альдостерон) (см. синдром Конна). По предположению Селье (1947), якобы отдельно существует минералокортикотропный и глюкокортикотропный гормон. В этой области исследования нельзя еще считать законченными.

Гипернатремия, как правило, сопровождается гипокалиемией.

В середине менструального цикла, во время часто наблюдаемых отеков содержание натрия и хлора в сыворотке умеренно повышается.

Кроме вышеупомянутых невроэндокринных заболеваний, гипернатремия и гиперхлоремия встречаются еще и при хроническом гломерулонефрите в стадии почечной недостаточности, особенно если больной подвергается нагрузке поваренной солью с отнятием воды (проба на концентрацию), при хронической недостаточности кровообращения, гипервентиляции (например, истерия). В последнем случае из-за большой потери двуокиси углерода угрожает алкалоз, и с целью компенсации хлор переходит из кровяных телец и тканей в плазму.

Изменение содержания электролитов в крови обычно сопровождается изменением содержания электролитов в моче. При большинстве заболеваний, сопровождающихся гиперхлоремией, с одной стороны, уменьшается выделение поваренной соли с мочой, потому что поваренная соль выводится из организма не с мочой, с другой стороны — изменяется распределение поваренной соли в самом организме. Только нарушения деятельности коры надпочечников ведут себя по-другому постольку, поскольку при гиперкортикализме повышенное содержание поваренной соли в крови сопровождается уменьшением выделения ее с мочой и при гипокортикализме усиленное выделение поваренной соли сопровождается гипонатремией и гипохлоремией. Содержание калия в сыворотке всегда изменяется в противоположном направлении по сравнению с натрием (МэкКерри и сотр., 1937; Андерсен и сотр., 1938; Катлер и сотр., 1938). При нефритах с потерей соли мы можем встретиться с гипонатремией и выделением соли с мочой.

Кантаров (1939) предлагает методику раннего диагностирования гиперкортикализма. В трехдневном опыте больные получают такой пищевой рацион, который содержит 0,95 г хлора, 0,59 г натрия и 4,1 г калия. В первый день опыта больные получают на каждый кг веса тела по 20 мл воды, кроме этого по 10 г поваренной соли в капсуле и к завтраку, и к ужину. То же самое происходит и на второй день опыта. В 8 часов утра на третий день больные опорожняют мочевой пузырь, затем в течение 4 часов собирается моча. В этот день до 11 часов дня они выпивают 5 мл/кг веса тела жидкости. При вышеизложенных условиях больные в первые два дня получают приблизительно 8,6 г натрия и 12,95 г хлора. Определяем концентрацию хлора в той фрак-

ции мочи, которая была собрана в течение 4 часов утром третьего дня. Если она меньше, чем 400 мг%, то это указывает на возможность гиперфункции коры надпочечников. При таких условиях моча здоровых людей содержит хлора в концентрации 460—1400 мг%. Нельзя оценивать пробу в случае почечной недостаточности и беременности, так как при этом концентрация хлора в моче может быть низкой по другой причине.

Пробу Катлера (1938) предлагают проводить с целью ранней диагностики недостаточности функции коры надпочечников. Данная проба основана на том, что при этом заболевании организм теряет способность задерживать натрий и хлор, с мочой постоянно выводится большое количество натрия и хлора. Такое состояние до определенного времени не изменяется даже и при недостатке организма в поваренной соли. Эта проба длится три дня. За это время больные получают 0,95 г хлора, 0,59 г натрия и 4,1 г калия. В первый день опыта больные пьют столько воды, сколько им хочется. В первый день после обеда и утром второго дня они получают цитрат калия в таком количестве, которое соответствует 0,033 г иона калия на кг веса тела. На второй день больные получают по 40 мл воды на кг веса тела. На третий день до 11 часов они получают по 20 мл воды на кг веса тела. Проба заканчивается в 12 часов третьего дня. Моча собирается в трех периодах, как следует ниже: 1. на второй день с 8 часов утра до 8 часов вечера; 2. с 8 часов вечера второго дня до 8 часов утра третьего дня и 3. с 8 часов утра до 12 часов третьего дня. Решающей следует считать последнюю порцию, которая у здоровых людей содержит 6—85 мг% натрия. В противоположность этому, при аддисоновой болезни концентрация натрия в моче остается на высоком уровне несмотря на то, что больным не давали поваренной соли и прибавили лишнее количество калия. Концентрация колеблется от 165 до 282 мг%, в среднем она равняется 206,7 мг%. Содержание хлора в этой же порции мочи у здоровых людей колеблется между 17 и 141 мг% (в среднем оно равняется 54,2 мг%), в то время как у больных аддисоновой болезнью выделение хлора увеличенное: 229—356 мг% (в среднем 293 мг%). Если концентрация хлора превышает 225 мг% в той порции мочи, которая была собрана на третий день в течение 4 часов, то возникает подозрение относительно возможности аддисоновой болезни. Если концентрация не достигает 125 мг%, тогда с большой долей вероятности можно исключить аддисонову болезнь.

Большой недостаток пробы заключается в том, что исключение из пищевого рациона поваренной соли, с одновременной нагрузкой калием, может провоцировать у больных с недостаточностью коры надпочечников возникновение кризиса. Поэтому *пробу Катлера разрешается проводить только в больничных или клинических условиях при условии наличия достаточного количества препаратов коры надпочечников для внутривенного введения.*

Поэтому мы предлагаем лучше проводить *пробу Робинсона*, которая является безопасной. Перед пробой больные не едят и не пьют с 6 часов вечера предыдущего дня. Вечером в 10 ч. 30 мин. они опорожняют мочевой пузырь, моча выливается. С этого момента больные собирают мочу до 7 ч. 30 мин. утра следующего дня. Эта «ночная фракция» измеряется и оставляется для того, чтобы позже в случае необходимости провести химический анализ. После этого больные в 8 ч. 30 мин. опорожняют мочевой пузырь, моча выливается. Вслед за этим больные выпивают по 20 мл воды на кг веса тела в течение 45 минут. Больные опорожняют мочевой пузырь в 9 ч. 30 мин. и еще три раза ежедневно (последний раз в 12 ч. дня). Количество каждой фракции регистрируется. В 11 ч. 30 мин. или часом позже мы берем кровь для анализа содержания мочевины и хлора, если он потребуется. Если ночная фракция по количеству мочи меньше, чем любая утренняя одночасовая фракция, тогда у больного нет аддисоновой болезни. Если же ночная фракция больше, тогда требуются дополнительные анализы. Мы определяем концентрацию мочевины и хлора в плазме и ночной фракции мочи. Из полученных данных вычисление ведется по следующей формуле:

$$A = \frac{\text{мочевина в моче в мг\%}}{\text{мочевина в плазме в мг\%}} \times \frac{\text{хлор в плазме в мг\%}}{\text{хлор в моче в мг\%}} \times \frac{\text{наибольшая дневная фракция мочи в мл}}{\text{ночная моча в мл}}$$

Если величина A не превышает 25, то весьма вероятно, что у больного имеется аддисонова болезнь. Если $A = 30$, аддисоновой болезни нет. Нельзя эту пробу оценивать при почечной недостаточности. В случае легкой гипадрении проба может быть отрицательной.

Результат любой пробы на гипадрению получает подтверждение, если после дачи соответствующих кортикоидов полученные данные нормализуются.

2. Нормальная нервно-мышечная возбудимость, целостность костной системы, процессы свертывания крови, проницаемость клеточных мембран, зависят от нормального хода процессов обмена веществ кальция. Из факторов, влияющих на всасывание кальция, мы обращаем внимание на концентрацию водородных ионов в кишечном содержимом и на степень снабжения организма витамином D. Промежуточный обмен кальция находится в основном под влиянием гормонов околощитовидных желез и витамина D. Кальций выделяется через почки, печень и слизистую оболочку толстого кишечника. Выделение кальция кроме этого зависит еще и от снабжения организма кальцием и от величины «почечного порога». Почечный порог для кальция равняется: 6,5—8,5 мг%. При ухудшении почечной функции величина почечного порога увеличивается.

Организм старается поддерживать постоянный уровень кальция в сыворотке. Красные кровяные тельца не содержат в себе кальция, следовательно, полное содержание кальция в крови равняется содержанию его в сыворотке. Нормальное содержание кальция в сыворотке равно 8,5—11,5 мг%. Содержание кальция в сыворотке в детском возрасте — в данных пределах — находится ближе к верхней границе, в то время как у взрослых оно ближе к нижней границе.

Кальций в сыворотке содержится в основном в двух фракциях: диффундабельный кальций, содержание которого равняется 4,5—5,5 мг%, и недиффундабельный кальций, содержание которого равняется 4,5—6 мг%. Физиологической активностью обладает диффундабельный кальций и, по всей вероятности, ионизированная часть его (2 мг%). Недиффундабельный кальций связан с белками, большей частью с альбумином, и с помощью диализа отделяется от диффундабельного кальция. Диффундабельный и недиффундабельный кальций изменяются до некоторой степени независимо друг от друга, но обычно они находятся друг с другом в состоянии равновесия. Это равновесие большей частью регулируется гормонами околощитовидной железы.

Так как отдельные фракции сывороточного кальция изменяются приблизительно в той же степени, для клинических целей достаточно определить общее содержание кальция в сыворотке. Во всяком случае надо знать, что гипокальцемию может возникнуть и на почве гипопроотеинемии.

Три главных фактора обеспечивают постоянство содержания кальция в сыворотке: 1. большой запас кальция в костной системе (700—800 г), 2. околощитовидные железы и 3. почки. Мобилизация кальция из костей происходит в основном в виде фосфата кальция, и поэтому обмен веществ кальция и фосфора тесно связаны друг с другом. Повидимому околощитовидные железы первичным образом воздействуют на выделение фосфора почками. Благодаря гиперфункции околощитовидных желез уменьшается степень реабсорбции фосфора в канальцах, тем самым увеличивается выделение фосфора, что влечет за собой уменьшение содержания фосфора в крови. Гипофосфоремию вызывает мобилизацию фосфата кальция из костей, что приводит к увеличению содержания кальция в сыворотке. Одновременно с этим усиливается выделение кальция и повышается активность фосфатазы в сыворотке (Албрайт и сотр., 1929; Элсуорт, 1932). Вероятно, что парат-

гормон оказывает непосредственное влияние и на кости (Поп и сотр., 1944). Какова бы ни была причина нарушения этого механизма, эти взаимодействия всегда имеют место, и поэтому возникают заболевания, сходные друг с другом. Если имеется еще гиперфункция околощитовидных желез, например, в случае аденомы их, то усиливается выделение фосфора и гипопаратиреоз путем деминерализации костей приводит к гиперкальцемии. Что происходит при почечной недостаточности? Так как почки потеряли способность выделять фосфор, содержание его в крови повышается; гиперфосфоремика влечет за собой фиксацию кальция в костях и тем самым приводит к возникновению гипокальцемии. Пониженное содержание кальция в крови является сильным раздражителем для околощитовидных желез, которые при таком состоянии вторичным путем гиперплазируются. Вторичный гиперпаратиреоз вызывает деминерализацию костей.

Из вышесказанного видно, что между содержанием кальция и анорганического фосфора в сыворотке имеется обратное соотношение: когда уровень кальция в сыворотке понижен, уровень фосфора повышен, и наоборот. Удовлетворительное объяснение этому явлению до сего времени еще не дано.

Гипокальцемия встречается при гипопаратиреозах (постоперационный или идиопатический гипопаратиреоз). Если содержание кальция в сыворотке падает ниже 7 мг%, то, как правило, возникают признаки тетании. Надо, однако, знать, что возникновение тетании зависит не только от гипокальцемии. Имеется определенное равновесие как между концентрациями ионов натрия, калия и ОН, так и между концентрациями ионов кальция и водорода. Если увеличивается содержание натрия, калия и ОН, с одной стороны, и понижается концентрация ионов кальция и водорода, с другой стороны, то повышается готовность организма к тетании. Итак, приступы судорог наблюдаются при слегка пониженном или нормальном уровне кальция в сыворотке, если одновременно имеется еще и гиперкалиемия (Герлоци, 1948).

Псевдогипопаратиреоз, впервые наблюдавшийся Албрайтом и сотрудниками (1942), относится к группе синдромов Seabright Bantam постольку, поскольку он возникает из-за потери способности реагирующего органа отвечать на воздействие гормонов околощитовидных желез. Если под влиянием паратгормона не увеличивается содержание кальция в сыворотке, то мы вправе думать о возможности псевдогипопаратиреоза.

Гипокальцемией могут сопровождаться следующие заболевания неэндокринного характера: рахит, остеомалация (редко), спру, нефроз (вследствие гипопропротеинемии уменьшается содержание недиффундабельной фракции кальция), хронический нефрит в стадии почечной недостаточности. Внутривенное введение солей магния (Хаури и сотр., 1940), далее, фосфата натрия или водорастворимых оксалатов вызывает гипокальцемию. Механическая желтуха и злокачественные опухоли также могут сопровождаться гипокальцемией.

Гиперпаратиреозы (ostitis fibrosa cystica generalisata Recklinghausen) сопровождаются гиперкальцемией. Содержание кальция в сыворотке при этом чаще всего равняется 12—20 мг%. В литературе имеется указание и на содержание, равное 30 мг%. Встречаются и временно нормальные величины содержания кальция. Если содержание кальция, могущее быть мобилизованным из костей, уменьшается, то прежде чрезмерно увеличенное содержание кальция в сыворотке может понижаться до нормальных величин и даже ниже. Иногда при первичных гиперпаратиреозах с почечными осложнениями может быть понижен уровень кальция в сыворотке. При гиперпаратиреозе

реозах увеличивается в равной мере содержание как диффундабельной, так и недиффундабельной фракции кальция в сыворотке. Увеличивается выделение и кальция и фосфора, а уровень фосфора в сыворотке уменьшается. Болезнь Кушинга — реже акромегалия и беременность — могут сопровождаться гиперкальциемией из-за вторичного гиперпаратиреоза.

Гиперпаратиреоз по неэндокринным причинам может развиваться при хронических нефритах, рахитах, остеомалации, множественной миеломе, старческом остеопорозе, выраженных костных метастазах, случаях несовершенного костеобразования, «мраморной болезни», хронических гипертрофических артритах. При множественной миеломе высокий уровень кальция в сыворотке отчасти связан с наличием гиперпротеинемии. Если конечность длительное время находится в состоянии полного покоя вследствие перелома или полиомиелита, то благодаря остро возникающей атрофии костей повышается содержание кальция в сыворотке. Эти случаи отличаются от гиперпаратиреозов тем, что при этих заболеваниях содержание анорганического фосфора в сыворотке нормальное или повышено. Гиперкальциемия наблюдается и в отдельных случаях истинной полицитемии, что, возможно, связано с тем, что часть полицитемий сопровождается гиперфункцией передней доли гипофиза (Хайнал и сотр. 1950, 1953; Хайнал, 1955; Юлес, 1955).

Пониженное выделение кальция встречается при гипопаратиреозах, т. е. содержание кальция в сыворотке ниже 7 мг% влечет за собой снижение выделения кальция из организма. При микседеме выделение кальция равняется приблизительно 40% нормальных средних величин.

Среди заболеваний неэндокринного характера пониженным выделением кальция сопровождаются: рахит, остеомалация, спру, универсальный кальциноз, почечный рахит, хронический нефроз детского возраста и алкализующая диета.

Усиленное выделение кальция встречается при гиперпаратиреозах. В то время как при нормальных условиях 70—90% кальция выделяется с калом и только 10—30% с мочой, при гиперпаратиреозах больные выделяют 70—90% кальция с мочой и только 10—30% с калом. Такому больному для поддержания равновесия кальция в организме недостаточно ежедневного принятия с пищей в среднем 0,45 г кальция. При диагностировании ранних форм гиперпаратиреозов целесообразно назначить больным в течение трех дней пищу, содержащую небольшие количества кальция и фосфора (ежедневно по 0,1 г кальция и 0,4 г фосфора). В таких случаях отмечается отрицательный баланс кальция.

При гиперпаратиреозах также усилено выделение кальция. Ацидозы любой причины, гипervитаминоз и передозировка препарата А. Т. 10 приводят к усилению выделения кальция.

Обмен веществ анорганического фосфора во многом зависит от обмена кальция, это, однако, еще не значит, что фосфор находится в организме исключительно в виде фосфата кальция. Всасывание фосфора из кишечника регулируется теми же факторами, которые регулируют всасывание кальция. Фосфор играет важную роль в промежуточном обмене, не только в процессах костеобразования, в поддержании кислотно-щелочного равновесия, но и в процессах фосфорилирования.

Содержание анорганического фосфора в сыворотке у взрослых равно: 3—4,5 мг%, у детей: 5—6,5 мг%. Эти величины летом выше, чем зимой. Содержание фосфатов в сыворотке уменьшается после приема углеводов и возвращается к исходной величине только спустя приблизительно 5 часов. Почечный порог выделения фосфора в отношении плазмы равняется 2—3 мг%.

При содержании фосфора в плазме, меньшем этой величины, он почти не выделяется с мочой.

Гипофосфатемия наблюдается при гиперпаратиреозах независимо от того, что лежит в основе этого — аденома или передозировка паратгормона. При последнем после определенного промежутка времени наступает почечная недостаточность, вследствие чего содержание фосфора в сыворотке начинает повышаться (Кантаров, 1933; Шмидт и сотр., 1935). При росте потребления углеводов уменьшается содержание фосфора в сыворотке благодаря усилению процессов фосфорилирования. Это наблюдается при передозировке инсулина или в случае аденом островкового аппарата. Подобным образом действует и адреналин. При тяжелых остеопорозах отмечается гипофосфатемия с почечной гликозурией (Кук и сотр., 1947). Причиной последнего является снижение способности слизистой оболочки канальцев к реабсорбции.

Рахит, остеомалация и различные формы идиопатических стеаторей также сопровождаются гипофосфатемией.

Среди эндокринных заболеваний для гипопаратиреозов характерным считается *повышение концентрации фосфата в сыворотке* при одновременном изменении уровня кальция в сыворотке в противоположном направлении.

Из числа нарушений неэндокринного характера гипервитаминоз D и почечная недостаточность сопровождаются гиперфосфатемией. При заживлении переломов отмечаются повышенные величины уровня фосфата в сыворотке.

Содержание фосфатов в моче уменьшается при гипопаратиреозах и увеличивается при гиперпаратиреозах. Среди заболеваний неэндокринного происхождения пониженное выделение фосфора встречается при рахите, усиленное выделение — под влиянием витамина D и ртутно-кварцевого света.

3. *Обмен веществ йода* в основном связан с деятельностью щитовидной железы. Нормальная работа организма требует достаточного количества йода. Ежедневная потребность йода у взрослого равняется 50—100 γ , у младенца — 25 γ . Часть зобов связана с недостаточным снабжением организма йодом.

Йод пищи всасывается из тонкого кишечника в виде йодидов. Всасывание может происходить из любой слизистой оболочки, легочных альвеол и кожи. Таким образом понятно, что содержание йода в окружающей среде может оказывать влияние на снабжение организма йодом, независимо от содержания его в пище.

Йод выделяется из организма через почки, печень, кишечник, кожу и легкие. С мочой ежедневно выделяется 20—70 $\gamma\%$ йода у взрослых и 20—35 $\gamma\%$ у детей. После приема препаратов йода с мочой выделяется больше йода, особенно в первые 6 часов. С калом выделяется та часть йода, которая не подверглась всасыванию. Часть йода, выделенного с калом, происходит из желчного пузыря, другая часть — из кишечника. Ежедневно из организма с калом выводится 2—11 $\gamma\%$ йода. Слюна содержит приблизительно от 0 до 350 $\gamma\%$ йода. Потовые железы во время потоотделения выделяют большие количества йода. С точки зрения снабжения йодом младенца очень важно содержание йода в материнском молоке, которое может быть повышено путем дачи матерям солей йода. Молозиво в первые дни содержит 8—40 $\gamma\%$ йода. Концентрация йода в материнском молоке на 5-ый день равняется 2—3 $\gamma\%$.

Больные гипертиреозом выделяют с мочой ежедневно от 40 до 950 $\gamma\%$ йода, что при тяжелых случаях быстро истощает йодный запас организма, составляющий 20—50 мг (Шеффер, 1933; Салтер, 1940). Увеличивается содержа-

ние йода в моче во время беременности, менструации и непосредственно после частичного удаления щитовидной железы по поводу гипертиреоза.

При острых лихорадочных заболеваниях и состояниях возбуждения также усиливается выделение йода, возможно, благодаря повышенной работе щитовидной железы.

Содержание йода в сыворотке или плазме равно 4—10 γ % (Ман и сотр., 1942). 30% йода в плазме находится в форме анорганического йода и 70% в форме «органического» йода, связанного с белками, главным образом с альбумином. Плазма при нормальных условиях содержит 3,5—8 γ % связанного с белками йода.

Предварительное лечение препаратами йода даже спустя 3 недели, а иногда и больше после окончания лечения, дает повышенный уровень йода в крови. Поэтому важно, чтобы больной за 3 недели до определения йода крови не получал никаких препаратов йода. Смазывание кожи настойкой йода, холецистография или пиелография могут исказить полученный результат.

Содержание йода, связанного с белками сыворотки, повышается при гипертиреозах и понижается при гипотиреозах. При гипертиреозах мы наблюдаем величины, превышающие 8 γ %, и при гипотиреозах величины, не достигающие 3 γ % (Салтер и сотр., 1941). При тиреотоксическом кризисе мы получаем цифры около 30 γ %. Увеличенное содержание йода наблюдается во второй половине беременности, во время родов и в первый день менструации. Содержание общего йода в крови повышается после дачи раствора Люголя. Для определения содержания йода, связанного с белками, в нашем распоряжении имеются микрометодики, которые легко проводятся в хорошо оборудованных лабораториях (Демецки, 1943; Салтер и сотр., 1944; Коннор и сотр., 1949; Фаредин, 1955). Определения содержания связанного с белками йода в крови ныне является уже важным диагностическим способом в клинике гипертиреозов и особенно в дифференциальной диагностике гипертиреозов, вегетативных неврозов и других заболеваний с неопределенными признаками. В случае послеоперационных злокачественных экзофтальмов часто возникает проблема наличия гипертиреоза у больных с явными признаками базедовой болезни. В решении этого вопроса, кроме определения содержания тиреотропного гормона в моче, надежным способом следует считать определение содержания в крови йода, связанного с белками.

При оценке лабораторных данных, отражающих обмен веществ йода, всегда надо иметь в виду, что при гипертиреозах щитовидная железа потеряла способность задерживать в ацинусах коллоид, вернее, йодтиреоглобулин. В результате этого повышается содержание в плазме йода, связанного с белками. Щитовидная железа при гипертиреозах, однако, не потеряла способности синтезировать тироксин и способности связывать тироксин с дийодтирозином или с другими аминокислотами в полипептиды. Собственно говоря, она сохранила способность откладывать йод, но для этой цели требует больших количеств йода. Такое свойство лежит в основе пробы с нагрузкой раствором Люголя и применения радиоактивного йода в диагностике заболеваний щитовидной железы (Хертиц и сотр., 1942; Криспел и сотр., 1953). В основе всех этих проб лежит свойство щитовидной железы при гипертиреозе жадно поглощать йод, и поэтому содержание йода в крови не возрастает в такой степени, как у здоровых людей. В это же время с мочой выводится сравнительно небольшое количество йода. В противоположность

этому, щитовидная железа при гипотиреозе в меньшей степени способна связывать йод. В результате этого при нагрузке йодом содержание его в крови резко повышается и большая часть йода выводится с мочой.

Займемся вопросом оценки *диагностического применения радиоактивных изотопов йода*.

В литературе изложено шесть способов, дающих возможность судить о функции щитовидной железы с помощью радиоактивного изотопа йода (J^{131}). 1. В части этих способов с помощью различного типа счетчика Гейгера (Мекинтайр, 1950; Беретт и сотр., 1953) определяют содержание радиоактивного йода в щитовидной железе после приема через рот (Сид и сотр., 1951) или внутривенного введения (Крисс, 1951) определенного количества йодида, меченного радиоактивным йодом. При тщательном исследовании содержание определяется серийным счетом, начиная от 24 и до 48 часов после дачи радиоактивного йода. Больные с гипертиреозом в течение 48 часов получают больше чем 60% меченного вещества (Тейлор, 1953). В литературе встречаются величины, равные 80—90% (Хемилтон и сотр., 1940; Хертиц и сотр., 1942; Китинг и сотр., 1947; Раусон и сотр., 1947; Скансе, 1948; Арнотт и сотр., 1949). У здоровых людей щитовидная железа поглощает 20—40% изотопа. Кривая поглощения щитовидной железы достигает максимума спустя 4 часа (Анселл и сотр., 1951). Недостаток этого способа заключается в том (у людей), что от больных он требует сравнительно длительного времени, а от врача—чрезвычайной точности при наводке прибора. 2. Те способы, которые после введения меченных йодидов определяют выделение изотопа с мочой, кажутся более простыми. По мере своей активности щитовидная железа захватывает и поглощает введенные йодиды, и, соответственно этому, они выводятся с мочой только в небольших количествах (Раусон и сотр., 1947; Скансе, 1948; Арно и сотр., 1949). В противоположность выделению у здоровых, равному 60—80% введенного количества изотопа, больные с гипертиреозом за 48 часов выделяют только 10—20%. Отдельные авторы предлагают собирать мочу в трех порциях в течение 48 часов (Тейлор, 1953). Ста (1953) дает чрезвычайно малые количества изотопа йода. Он вводит 8 микрокури радиойода, после чего в течение 24 часов наблюдает фракционированное выделение J^{131} . Он нашел, что уменьшение выделения изотопа по сравнению с нормой наиболее выражено между 6 и 24 часами. Определение количества изотопа в моче имеет то преимущество, что больным не нужно присутствовать при анализе и анализ проводится гораздо быстрее. Большой недостаток состоит в том, что неточное собирание мочи может привести к существенным ошибкам. По мнению Анселла и его сотрудников (1951), лучше всего определить количество J^{131} , связанного с белками, спустя 24 часа после введения через рот 25—30 микрокури радиойода. На основании этого мы получаем возможность судить о степени синтеза гормонов в щитовидной железе. Если проследить изменение радиоактивности плазмы после введения меченного йода, то при гипертиреозах мы наблюдаем короткое начальное повышение радиоактивности, за которым следует быстрое падение, и в течение нескольких часов она достигает минимума. Это соответствует тому факту, что поглощение изотопа щитовидной железой быстро достигает максимума. Вслед за этим активность плазмы начинает повышаться. Повышение связано исключительно с тироксинной фракцией (т. е. органической фракцией), и оно полностью соответствует количеству синтезированного и выделенного щитовидной железой гормона. Таким образом, в плазме

у больных с гипертиреозом по истечении 48 часов мы обнаруживаем еще измеримые количества J^{131} . В противоположность этому, у людей с эвтиреозом по истечении 48 часов не обнаруживается активность в плазме, т. к. щитовидная железа, которая из поглощенного йода синтезировала тироксин, выпускала в кровоток только незначительное количество гормона. *Силвер* и соотрудники (1950) воспользовались методикой определения концентрации J^{131} в крови с целью диагностики заболеваний щитовидной железы. Преимущество этого метода заключается в том, что присутствия больных не требуется, и для исследования достаточно провести одно определение в крови J^{131} , связанного белками. 4. Определение клиренса йода в щитовидной железе дает ценные сведения относительно работы щитовидной железы (*Пейли* и соотр., 1955). С этой целью производится одновременное определение концентрации радиоактивного йода в щитовидной железе и в плазме. Определяем частное полученных над щитовидной железой и в плазме цифр, которое выражает клиренс радиоактивного йода. Клиренс радиоактивного йода у здоровых людей равняется 20 мл/мин. 5. При этом способе требуется брать серийные пробы крови. Поэтому проще, если мы сравним данные, полученные над щитовидной железой и бедром (*Тейлор*, 1953). Недостатком этого способа является то, что он требует много времени, и поэтому в течение одного дня можно сделать только несколько определений. 6. Определение соотношения концентрации связанного с белками J^{131} и общего J^{131} дает т. н. конверсионное соотношение. Это соотношение выражает ту часть введенного радиоактивного йода, которая превратилась в тироксин (*Сид* и соотр., 1951; *Фридберг* и соотр., 1952).

Принимая во внимание вышесказанное, можно заключить, что для диагностических целей наилучшими кажутся те методики, где определение связанного с белками J^{131} производится спустя определенное время после введения изотопа. Для научных целей наилучшими являются те методики, при которых производится одновременное определение концентрации йода в щитовидной железе и плазме, т. е. клиренс йода.

В последнее время *Феллингер* и соотрудники (1955) для клинических целей используют J^{132} с более коротким временем полураспада.

б) Оценка данных лабораторного исследования расстройств углеводного обмена в невроэндокринной диагностике

Чтобы уметь оценить лабораторные данные, указывающие на расстройства углеводного обмена, необходимо знать хотя бы в главных чертах о пути и судьбе углеводов, поступающих в организм парентерально или через пищеварительный тракт. Кроме этого, мы должны знать о неврогормональных факторах, оказывающих влияние на углеводный обмен.

Всасывание моносахаридов из кишечника отчасти требует активной клеточной деятельности. В стенке кишечника из глюкозы и фруктозы образуется гексозефосфат (*Соскин*, 1941; *Бек*, 1942). Этот процесс называется фосфорилированием и в нем — по мнению *Верзара* (1939) и его школы — принимает участие кора надпочечников.

Щитовидная железа тоже участвует в процессе всасывания углеводов. Гипофункция щитовидной железы замедляет, гиперфункция усиливает процессы всасывания моносахаридов.

Различные заболевания слизистой оболочки кишечника (энтериты, спру) и авитаминоз В₁ также ухудшают всасывание сахара в кишечнике.

Большая часть сахара после всасывания попадает в портальный круг кровообращения и через него в печень, где главным образом левулеза и глюкоза полимеризуются в гликоген и откладываются. Инсулин играет решающую роль в этой фазе процесса. Незначительная часть сахара, поступающего в печень, служит источником энергии для деятельности печеночных клеток. При патологических условиях гликоген образуется в печени не только из всосавшегося сахара, но благодаря деятельности печеночных клеток (гликонеогенез) и из белков и жиров. Передняя доля гипофиза регулирует гликонеогенез, главным образом через гликокортикоиды.

Меньшая часть сахара после всасывания поступает в лимфатические сосуды и через грудной проток в большой круг кровообращения, откуда попадает в ткани. Другая, небольшая часть сахара крови происходит из сахара, не использованного организмом и не отложенного в печени в виде гликогена.

Самая большая часть сахара крови образуется из глюкозы, мобилизованной из гликогена печени под влиянием различных стимулов (гликогенолиз). Адреналин играет первостепенную роль в процессах гликогенолиза. Гликогенолиз усиливается адреналином не только в печени, но и вообще во всех клетках организма. Тироксин, гормон щитовидной железы, занимает второе место среди факторов, влияющих на мобилизацию гликогена.

Гликогенолиз, возникший благодаря понижению уровня сахара крови, находится, по всей вероятности, под неврогормональной регуляцией. Повышение уровня сахара крови в связи с раздражением дна IV мозгового желудочка частично связано с усиленной выработкой адреналина под влиянием импульсов, идущих по волокнам солнечного сплетения. Существенная роль центральной нервной системы в поддержании уровня сахара крови подтверждается тем, что уровень сахара крови повышается под влиянием эмоций и условных рефлексов. Общеизвестно возникновение диабета вследствие психической травмы. Сладкий вкус сахара вызывает рефлекторное понижение уровня сахара крови (Кун и Хорват, 1947).

Глюкоза из крови идет в различных направлениях: диффундирует в ткани, где частично служит источником энергии (утилизация сахара), частично превращается в гликоген (гликогенез). Оба процесса усиливаются инсулином. Уровень сахара крови натошак зависит от состояния динамического равновесия между гликогенолизом и утилизацией сахара.

Сахар крови, поступая в ткани, отчасти превращается в жиры. Количество сахара крови, превышающее почечный порог для сахара, выводится с мочой.

Полимеризация глюкозы в гликоген, расщепление гликогена на глюкозу и превращение глюкозы в пировиноградную кислоту, вместе взятые, представляют собой процессы фосфорилирования и дефосфорилирования, для которых организм употребляет анорганический фосфор, с одной стороны, и аденозинотрифосфат — с другой. Из этого следует, что гликогенез сопровождается уменьшением содержания анорганического фосфора крови (см. выше). Это обстоятельство должно учитываться в диагностике расстройств углеводного обмена.

Содержание сахара крови уменьшается при процессе гликогенеза и повышается при гликогенолизе. Инсулин усиливает гликогенез, с одной стороны,

и способствует утилизации сахара в тканях, с другой, в результате чего наступает снижение уровня сахара крови. Первым шагом на пути образования гликогена является процесс фосфорилирования: глюкоза \rightleftharpoons глюкоз-6-фосфат. Этот процесс катализируется ферментом гексокиназой. Диабетогенные гормоны передней доли гипофиза (ингибиторные гормоны) противостоят катализирующему влиянию гексокиназы. Инсулин путем торможения действия диабетогенных гормонов усиливает гликогенез.

В регуляции уровня сахара крови принимают участие 6 гормональных систем: инсулярная система, контраинсулярные факторы передней доли гипофиза, глюкокортикоиды и минералокортикоиды надпочечников, адреналин мозгового слоя надпочечников, глюкагон и тиреотропная-тироксинная система. Инсулин снижает, а остальные гормоны повышают уровень сахара крови.

При исследовании расстройств углеводного обмена мы изучаем уровень сахара крови натощак, нагрузочные сахарные кривые после перорального или внутривенного введения декстрозы и определяем содержание сахара мочи. В случае надобности в конкретных случаях мы определяем чувствительность исследуемого к инсулину, витамину B₁ и проводим нагрузку адреналином. С помощью этих проб мы получаем возможность изучать различные факторы, участвующие в поддержании равновесия углеводного обмена. Содержание анорганического фосфора до некоторой степени отражает процессы фосфорилирования. Определение дыхательного коэффициента и артерио-венозной разницы содержания сахара указывают на степень утилизации сахара.

Уровень сахара крови натощак

Все гормоны, участвующие в поддержании уровня сахара, признаются важными, но все же наиболее существенным с этой точки зрения следует считать состояние динамического равновесия между инсулином и диабетогенными факторами аденогипофиза (инсулин \rightleftharpoons диабетогенные факторы аденогипофиза).

Величина нормального уровня сахара крови до известной степени зависит от способа определения. Способ определения сахара крови по Бенедикту дает более низкие показатели содержания сахара: от 65 до 100 мг%. По этому способу не определяются редуцирующие вещества, не содержащие в своем составе сахар. У нас широкое распространение получил метод определения сахара по Хагедорну—Йенсену. По этой методике, нормальное содержание сахара натощак равняется 95—135 мг%. Способ определения по Фолин-Ву дает показатели в пределах от 80 до 120 мг%.

Высокий уровень сахара крови натощак (Гипергликемия натощак)

Усиленный гликогенолиз и глюконеогенез, уменьшение отложения гликогена и пониженная утилизация сахара приводят к повышению уровня сахара крови натощак (гипергликемия). Возникновение сахарного диабета, как правило, обуславливается участием нескольких факторов одновременно. Чаще всего причиной сахарного диабета бывает гипофункция инсулярного

аппарата, вследствие чего различные механизмы, принимающие участие в углеводном обмене, все без исключения действуют в сторону повышения уровня сахара крови. При этом усиливаются процессы гликогенолиза, глюконеогенеза, подавляется образование гликогена и утилизация сахара в тканях при нормальном уровне сахара крови.

Кроме панкреатогенной формы сахарный диабет *может возникнуть и на почве гиперфункции передней доли гипофиза*. При этом усиливаются процессы глюконеогенеза, повышается уровень сахара крови, уменьшается толерантность организма к глюкозе, понижается дыхательный коэффициент (и после употребления углеводов он не повышается) и больные становятся резистентными к инсулину. Между прочим, эта единственная форма сахарного диабета, где усиливаются процессы отложения сахара (*гликостатическое действие*). Проводить резкую грань между гипофизарной и панкреатогенной формой диабета, однако, нет надобности, ибо т. н. гипофизарный диабет только в начале своего развития считается гипофизарным и позже непременно принимает характер диабета, возникшего на почве нарушения функции поджелудочной железы.

Уровень сахара крови натощак — при сахарном диабете — сначала может оказаться нормальным (латентный диабет). Однако уровень сахара крови, как правило, превышает 130 мг%. В далеко зашедших случаях уровень сахара крови находится в пределах от 180 до 300 мг%. Во время диабетической комы уровень сахара крови может превышать 700 мг%.

При обеих формах гиперпитуитаризма — акромегалии и базофильной аденоме — отмечается повышенный уровень сахара крови натощак благодаря усиленной деятельности гормона роста, АКТГ и тиреотропного гормона. При гиперфункции типа кортизона у надпочечников (синдром Кушинга) тоже отмечается повышение уровня сахара крови натощак.

Гипергликемия натощак встречается в 0,8—8,5% всех случаев гипертиреозов. Усиление окислительных процессов требует большого количества глюкозы. Организм, чтобы удовлетворить такую повышенную потребность при гипертиреозе, отвечает гиперфункцией симпатической системы и усиленной продукцией адреналина. При истощении гликогенных резервов печени, как правило, наблюдается низкий уровень сахара крови.

Гиперфункция мозгового слоя надпочечников повышает уровень сахара крови путем мобилизации гликогена печени. Этим объясняется возникновение гипергликемии при гипертонических приступах феохромоцитом. Гипергликемизирующий эффект опухолей надпочечников, вырабатывающих норадреналин, в четыре раза меньше, чем у опухолей, вырабатывающих адреналин.

Повреждения центральной нервной системы: мозговые кровоизлияния, опухоль мозга, заболевания головного мозга, сопровождающиеся судорожными припадками (например, эклампсия, столбняк, тетания, гипертоническая энцефалопатия), «укол» и, далее, психические травмы (чувство стеснения, страха, боли, умственное перенапряжение) вызывают повышение уровня сахара крови, главным образом благодаря усилению выработки адреналина.

Гликогенный резерв печени играет решающую роль в регуляции углеводного обмена, поэтому вполне естественно, что различные повреждения печени могут повлечь за собой повышение уровня сахара крови, без наличия какого-либо невроэндокринного расстройства. Здесь мы не говорим о тех случаях, когда повреждение печени сопровождается ка-

ким-либо заболеванием поджелудочной железы. При острых гепатитах уровень сахара крови иногда достигает 185 мг%, без наличия признаков сахарного диабета у больного. С другой стороны, согласно литературным данным и нашим наблюдениям, известно, что улучшается толерантность диабетиков к глюкозе.

Низкий уровень сахара крови натощак (Гипогликемия натощак)

Встречается более редко, чем гипергликемия. Если гликогенолиз и глюконеогенез в печени по любой причине уменьшается или усиливается отложение сахара в тканях (гликогенез) и ускоряются процессы утилизации сахара, результатом всегда будет снижение уровня сахара крови.

Гипофункция передней доли гипофиза (пангипоантуитаризм) сопровождается склонностью к гипогликемии вследствие недостатка АКТГ и ТСГ. Помимо этого, благодаря недостатку контраинсулярных факторов, больные становятся более чувствительными к действию эндогенного инсулина. У 43% страдающих болезнью Симмондса уровень сахара крови натощак оказался равным 60 мг% (24—114 мг%). Гипогликемия встречается реже при нервной анорексии, беременности и во время кормления.

При недостаточности коры надпочечников уровень сахара крови натощак обычно равняется 75 мг% благодаря понижению процессов глюконеогенеза и недостаточности всасывания.

Гиперплазия, аденома или рак инсулярного аппарата могут привести к возникновению гипогликемии на почве гиперинсулинизма. Под нашим наблюдением находился больной с аденомой инсулярного аппарата, у которого уровень сахара крови натощак колебался в пределах от 60 до 80 мг%. Уровень сахара не всегда должен быть ниже нормы, но гипогликемия возникает всегда, если больные после определенного периода голодания выполняют физическую работу или если они подвергаются нагрузке декстрозой, так как в этом случае после гипергликемической фазы следует длительная и глубокая гипогликемическая фаза. Клинические признаки гипогликемии появляются обычно тогда, когда уровень сахара приближается к 45 мг%. Общеизвестна большая индивидуальная чувствительность к гипогликемии, которая не идет параллельно с изменением уровня сахара крови.

При гипотиреозе уровень сахара крови натощак часто колеблется в пределах от 70 до 80 мг%.

Низким может быть уровень сахара крови натощак *при тимолимфатическом статусе и прогрессирующей мышечной атрофии.*

Среди *повреждений центральной нервной системы* умеренной гипогликемией часто сопровождаются повреждения гипоталамуса, психоз и ваготонические состояния. Гипогликемия встречается и при сосудистых заболеваниях головного мозга, сопровождающихся судорожными явлениями при истощении гликогенного резерва печени.

Некоторые *печеночные заболевания* могут сопровождаться гипогликемией натощак. Когда повреждение распространяется на 70—80% печеночной паренхимы, как правило, наблюдается пониженный уровень сахара крови натощак.

Пониженный уровень сахара крови встречается и при *почечной гликозурии.*

Несмотря на то, что уровень сахара крови натощак является результатом взаимодействия многих факторов, действующих в одном или противо-

положном направлении, он отражает лишь актуальное состояние нарушения углеводного обмена и дает нам скудные сведения относительно сущности этого нарушения. Диагностическое значение патологически повышенного или пониженного уровня сахара крови не подлежит сомнению, все же с целью более точного выяснения основного вопроса, главным образом в начальных стадиях заболеваний, мы нуждаемся в помощи различных нагрузочных способов, позволяющих более точно ознакомиться с механизмом углеводного обмена.

Кривые при нагрузке декстрозой

Нагрузка проводится чаще всего *через рот*: натошак кровь берется из локтевой вены или кончика пальца. В первом случае определяется содержание сахара венозной крови, во втором — в капиллярах, т. е. артериальной крови. Эти две величины не равны между собой, но при изучении кривых нагрузки декстрозой нас не интересуют такие, по величине небольшие разницы, ибо мы интересуемся гораздо более выраженными изменениями. Спустя 2—3 минуты после взятия крови больные выпивают 50 г декстрозы, растворенной в 250 мл чая. После этого кровь для анализа берется через каждые 30 минут, в продолжении 2 часов, а иногда и больше (в случае надобности в течение 3—4 часов). Полученные данные определения содержания сахара крови изображаются графически.

Для правильной оценки сахарных кривых необходимо точно знать, какой механизм отражают отдельные участки кривой и какие невогормональные механизмы оказывают влияние на данный механизм (рис. 31).

Сахарная кривая крови состоит из двух частей: восходящей и нисходящей. Восходящая часть образуется благодаря факторам, действующим в сторону повышения уровня сахара крови; нисходящая часть связана с факторами, понижающими уровень сахара крови. *Уровень сахара крови повышается*: 1. Благодаря всасыванию сахара в кишечнике. Всасывание стимулируется минералокортикоидами надпочечников и гормоном щитовидной железы. 2. Вследствие мобилизации гликогена (гликогенолиз). Медиатором этого процесса является адреналин. Даже тироксин проявляет свой мобилизующий эффект посредством адреналина. Глюкагон, в свою очередь, тоже вызывает гликогенолиз. 3. Гликонеогенезом, являющимся важным фактором повышения уровня сахара крови. Гликонеогенез представляет собой образование сахара не из углеводов. Адrenокортикотропный гормон стимулирует гликонеогенез с помощью гликокортикоидов надпочечников.

Уровень сахара понижается: 1. Гликогенолизом, происходящим в печени и тканях. 2. Утилизацией глюкозы в тканях. Оба процесса усиливаются под влиянием инсулина. 3. Образование жиров из сахара является третьим фактором, действующим в сторону понижения уровня сахара крови (липогенез). Этот процесс тоже усиливается под влиянием инсулина. Тироксин вызывает мобилизацию жиров из депо (липолиз).

Характер сахарных кривых определяется взаимодействием вышеизложенных факторов. Восходящая часть определяется — помимо факторов, усиливающих процессы всасывания, — гликогенолизом и глюконегенезом и факторами, действующими в сторону торможения процессов гликогенолиза и утилизации сахара. В тех случаях, где главной причиной повышения уровня сахара крови являются ускорение всасывания (например, при гипертиреозе), выраженный гликогенолиз или недостаточный гликогеноз (заболевание печени), отклонение от нормы наблюдается со стороны восходящей части сахарной кривой. Кривая при этом круто поворачивается вверх и ее

возвращение к исходной точке (к норме) не затягивается так долго, как это наблюдается, например, при сахарном диабете с недостатком инсулина, где процессы гликогенеза и утилизации сахара в тканях совершаются плохо.

При оценке сахарных кривых надо обратить внимание на следующие обстоятельства: 1. на исходный уровень сахара крови (натощак), 2. максимальный подъем кривой, 3. через какой промежуток времени кривая достигает максимума повышения, 4. когда возвращается к исходной точке, 5. какова глубина и длительность постгипергликемической гипогликемии.

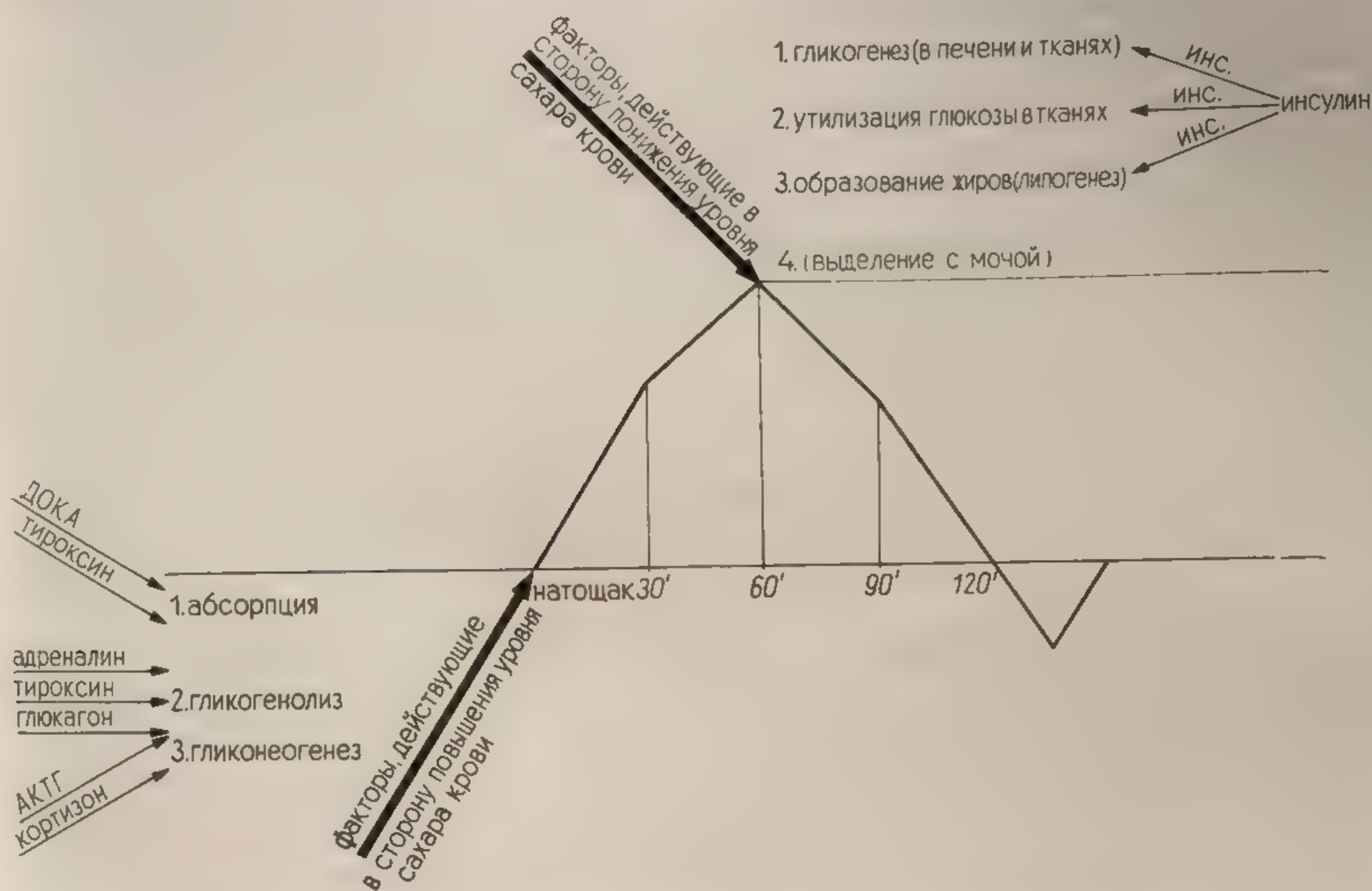


Рис. 31. Гормональные факторы, действующие на сахар крови

Принимая во внимание вышесказанное, нормальная венозная сахарная кривая характеризуется следующим.

Уровень сахара — по отношению к исходной величине — увеличивается на 50—60 мг% в течение одного часа. Через 2 часа, обычно через 1 1/2—2 часа, кривая возвращается к исходной величине. После этого наблюдается умеренная гипогликемическая фаза, когда уровень сахара понижается на 15% по отношению к исходному уровню (натощак). После гипогликемической фазы кривая через 3 часа после приема сахара снова возвращается к исходной точке.

Нормальная сахарная кривая артериальной крови имеет более крутой подъем, и, как правило, максимальная величина кривой на 25 мг% выше, чем у венозной кривой. Эта разница (артерио-венозная разница) объясняется утилизацией сахара в тканях.

Следует подчеркнуть, что помимо анализа сахара крови при изучении нагрузочных кривых следует еще определить содержание сахара в моче. Моча собирается через каждые два часа два раза после декстрозной нагрузки.

В случае нормальной сахарной кривой моча не должна содержать сахар, так как при этом уровень сахара не превышает почечного порога для сахара.

Если возникает подозрение относительно возможности нарушения всасывания, то лучше всего проделать сахарную нагрузку путем внутривенного введения декстрозы: больному вводится в форме капельной инфузии 20% — ный раствор декстрозы за 30 минут, с таким расчетом, чтобы на каждый кг веса тела он получал по 0,5 г декстрозы. Кровь на анализ берется до вливания (натощак), после окончания вливания (30-минутная фракция) и еще спустя 30 минут (1-часовая фракция), после этого еще два раза — ежечасно. Нормальная внутривенная сахарная кривая достигает наибольшего подъема (200—250 мг%) через 30 минут. После этого наблюдается быстрое падение кривой, которое постепенно замедляется, и кривая приблизительно через два часа от начала вливания переходит в отрицательную фазу и только через 3 часа возвращается к исходной величине (рис. 32). В случае хорошей толерантности к углеводам при внутривенной нагрузке наблюдается выраженная гипогликемическая фаза.

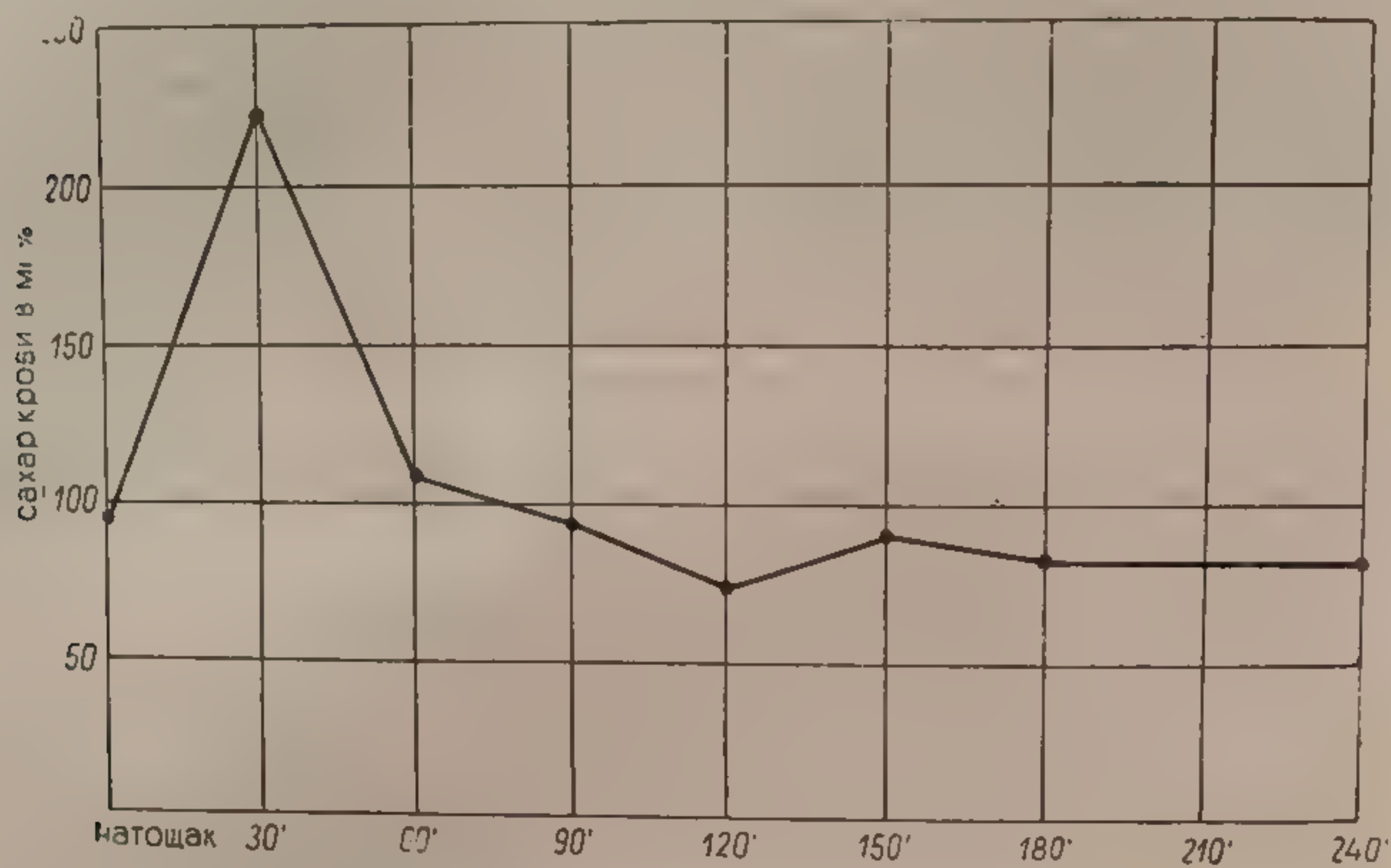


Рис. 32. Внутривенная сахарная кривая

Диета предыдущего дня может отражаться на характере сахарных кривых. После приема пищи, богатой углеводами, кривая, как правило, будет уплощенной, в то время, как после длительного голодания или приема пищи с высоким содержанием жиров и низким содержанием углеводов (кетогенная диета), кривая поднимается высоко и медленно возвращается к исходной точке (рис. 38).

Характер кривых при нагрузке декстрозой зависит от психических факторов, условных рефлексов, и поэтому желательно проводить нагрузку утром у спокойно сидящего или лежащего больного, всегда при одинаковых условиях. Врач должен убедиться в том, что больной действительно принял нужное количество декстрозы.

Если здоровый человек спустя 1—1 1/2 часа после первого приема декстрозы снова получает такое же количество декстрозы, после второй нагрузки уровень сахара или вовсе не повышается, или повышается лишь незначительно. Это явление называется эффектом Штауб—Трауготта

(1921) или *Хамман—Хиршманна* (1919). Между прочим, *Банг* уже в 1913 году наблюдал подобное явление. На основании этого явления, отдельные авторы предлагают провести *двойную нагрузку декстрозой*, когда есть основание предполагать возможность сахарного диабета. Одной из таких проб является *одночасовая проба Экстона* (1934) на *толерантность к глюкозе*, введенной в двух порциях.

Проба проводится следующим образом: 100 г глюкозы растворяется в 600 мг воды (рекомендуется прибавить немного лимонного сока). Эта порция делится на две равные части. После взятия крови натощак больной выпивает первую порцию, содержащую 50 г глюкозы. Через 30 минут снова берется кровь на анализ и больной пьет вторую порцию. Через 30 минут опять берем кровь на анализ. Кроме определения содержания сахара крови, нужно еще определить содержание сахара мочи. С этой целью моча собирается в течение одного часа.

Проба Экстона в норме характеризуется нормальным уровнем сахара крови натощак. Уровень сахара первой тридцатиминутной пробы не должен превышать 75 мг%, и через час уровень сахара должен быть ниже, чем при предыдущей пробе. Может быть уровень сахара в крови через час больше, чем он был через 30 минут, но только на 10 мг%. В моче сахар не обнаруживается.

Трауготт в первой порции дает 20 г декстрозы, потом через час еще 50—100 г. Кровь на анализ он берет через каждые 25 минут. У здоровых людей после первой порции возникает гипергликемия, после чего вторая порция уже не вызывает повышения уровня сахара крови или повышение будет незначительным.

Различные авторы дают неодинаковые объяснения *эффекта Штауба—Трауготта*, основанного на двойной сахарной нагрузке. По мнению *Штауба*, в основе явления лежит «тренировка поджелудочной железы», благодаря чему повторная порция декстрозы легче ассимилируется. По мнению *Химсуорта* (1933, 1935), улучшение толерантности после приема первой порции глюкозы связано не с усиленной выработкой инсулина, а с тем, что организм становится более чувствительным к действию инсулина. *Соскин* (1935) считает, что причина эффекта *Штауба* кроется в процессах гликогенолиза. *Мадьяр* объясняет эффект истощением процессов фосфорилирования (*Мадьяр и Штеккер*, 1951; *Мадьяр, Шандор и Ваго*, 1954).

Сахарная нагрузка у здоровых людей усиливает процессы утилизации декстрозы в тканях. Процессы фосфорилирования играют известную роль в этом механизме. При образовании гексоэфосфата ткани отнимают фосфор из крови, вследствие чего уменьшается содержание анорганического фосфора в сыворотке. После перорального приема 100 г декстрозы понижается уровень анорганического фосфора сыворотки на 1—1,5 мг% за 1—1 1/2 часа и потом, постепенно нарастая, через 4—5 часов, снова достигает исходной величины.

Другим индикатором утилизации (отложения, сгорания) глюкозы является *дыхательный коэффициент*. У здоровых людей при сахарной нагрузке дыхательный коэффициент только тогда начинает нарастать, когда гипергликемия уже постепенно сходит на нет. Спустя 1—1 1/2 часа после приема декстрозы дыхательный коэффициент постепенно нарастает и через два часа достигает — по сравнению с нормой (0,82) — максимум повышения (0,95). После этого он постепенно уменьшается и через 4 часа возвращается к исходной величине.

Различные типы сахарных кривых

Мы различаем три типа сахарных кривых: 1. нормальную сахарную кривую, о которой уже говорилось выше, 2. гипергликемическую сахарную кривую и 3. гипогликемическую сахарную кривую (рис. 33). Типичным примером гипергликемической кривой может служить *диабетическая сахарная кривая*, отражающая пониженную толерантность к углеводам. К группе гипергликемических кривых относится еще т. н. *оксигипергликемическая* или иначе «*кривая наподобие церковной башни*» (л) и т. н. *диабетоидная сахарная кривая*. Может быть и то, что нормогликемическая кривая сопровождается гликозурией и гипергликемическая кривая не сопровождается гликозурией.

Сахарная кривая, отражающая пониженную толерантность к углеводам, характеризуется, благодаря тому, что введение углеводов чрезмерно повышает уровень сахара крови, следующими показателями: 1. уровень сахара натошак является нормальным или повышенным, 2. максимум подъема кривой, вместо нормальных величин (160—180 мг%), достигает более высоких цифр, 3. максимальный подъем наблюдается позже, чем в норме (позже, чем через час), 4. по истечении 2 часов кривая еще не вернулась к исходной точке. Выделение сахара с мочой у больных наблюдается во время пробы и иногда спустя несколько часов.

Патологический подъем алиментарной сахарной кривой наблюдается: а) при нарушении образования и отложения гликогена в печени, что встречается, например, при острых некрозах печени; б) при усиленной мобилизации гликогена печени, как пример мы укажем на феохромоцитомы; в) при усилении процессов гликонеогенеза, что наблюдается при болезни или синдроме Кушинга благодаря чрезмерной выработке гликокортикоидов; г) при ускорении всасывания в кишечнике, что встречается при гипертиреозах; д) при неудовлетворительной утилизации углеводов (сгорании и превращении в гликоген). Главным представителем этой группы является сахарный диабет.

Характер сахарной кривой при сахарном диабете обуславливается участием нескольких факторов. Печень не в состоянии приспособиться к все более возрастающему уровню сахара крови, и вследствие этого процессы гликогенолиза и гликонеогенеза продолжают даже тогда, когда уже должен был бы начаться гликогенез. Соответственно этому сахарная кривая крови продолжает дальше нарастать и подъем длится дольше нормального. Самая характерная особенность расстройства углеводного обмена заключается в том, что глюкоза при нормальном содержании сахара в крови плохо утилизируется и отлагается тканями. Это отражается в замедлении и затягивании нисходящей части кривой.

Кривая при сахарном диабете характеризуется более высоким уровнем сахара крови натошак и высоким максимумом подъема кривой. После этого кривая начинает медленно опускаться, но за два часа никогда не возвращается к исходной величине. Чем глубже расстройство углеводного обмена, тем выше максимум подъема кривой, тем медленнее он достигается и тем позже возвращается к исходному уровню. Уменьшение артерио-венозной разницы, отсутствие увеличения дыхательного коэффициента и отсутствие гипофосфатемии указывают на неудовлетворительную утилизацию углеводов.

О диабетическом характере сахарных кривых мы имеем право говорить в том случае, если исходная точка кривой соответствует нормальному

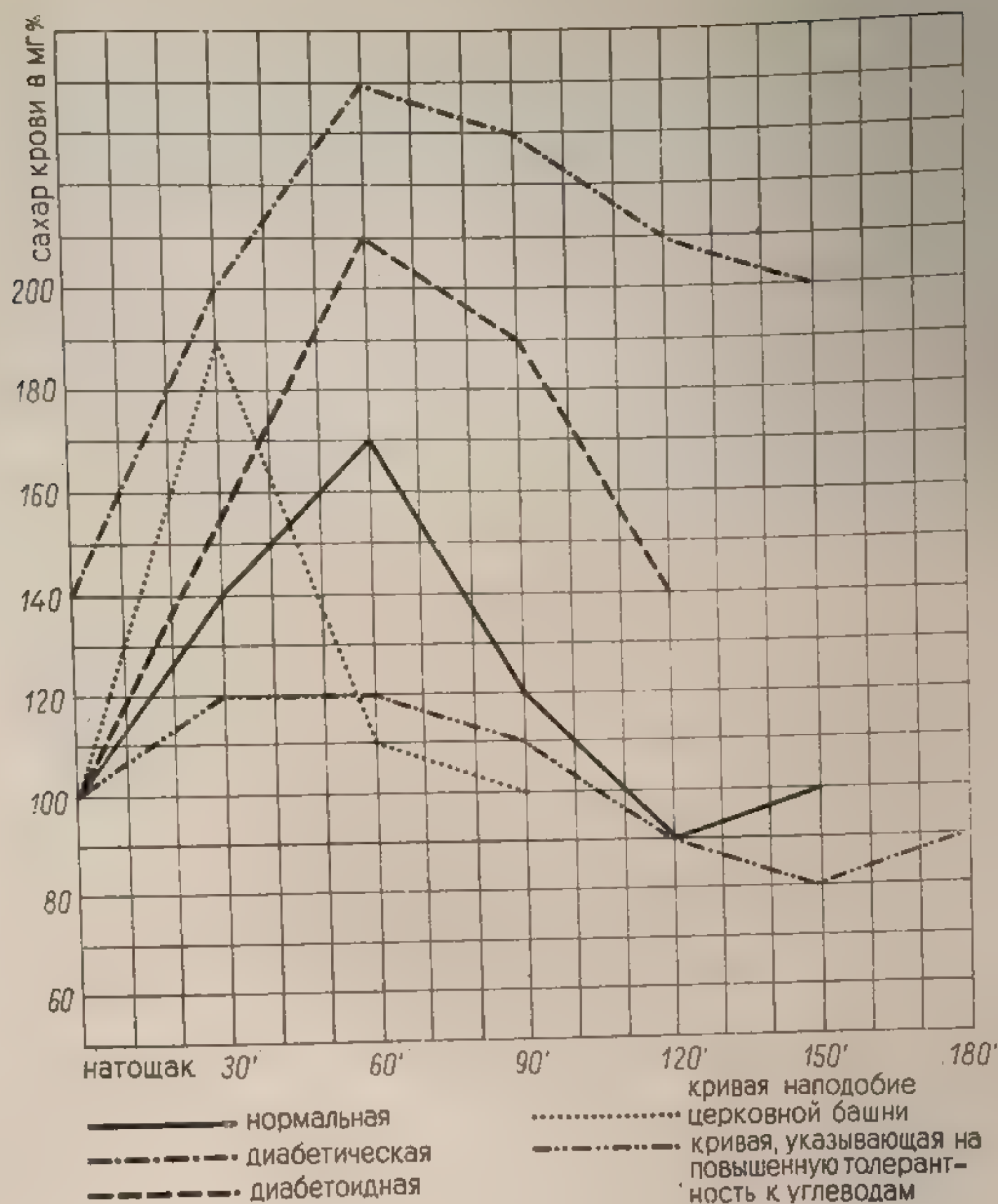


Рис. 33. Различные типы сахарных кривых

уровню сахара крови и после сахарной нагрузки кривая поднимается выше нормы, а затем, через два часа она не возвращается к исходной точке. Если максимум подъема кривой превышает почечный порог для сахара, тогда в моче появляется сахар. В этих случаях мы говорим о начинающемся или латентном сахарном диабете. Было бы ошибкой рассматривать эти случаи латентного диабета как безвредные, т. к. со временем из них возникает истинный сахарный диабет.

При сахарном диабете проба Экстона показывает следующие изменения: сопоставляя данные определения содержания сахара в крови, взятой за 30 минут до приема второй порции сахара и через час, мы видим, что уровень сахара крови через час больше чем на 10 мг% превосходит тридцатиминутный уровень.

Толерантность к углеводам понижается при базофильной гиперфункции передней доли гипофиза, следовательно, в большинстве случаев гиперфункции мы получаем диабетическую сахарную кривую. По нашим наблюдениям, при базофилизме часто встречается (особенно в стертых формах), что кривая, начинаясь с нормальных величин, поднимается, как в норме, до нормальных цифр, но имеет затяжной характер. В этих случаях низкие

сахарные кривые, видимо, находятся в зависимости от панкреатогенной функции передней доли или от усиленной компенсаторной работы поджелудочной железы.

Хотя акромегалия часто сопровождается истинным сахарным диабетом, тем не менее часто наблюдаются диабетоподобные сахарные кривые и без наличия диабета.

Как уже было сказано, резкое разграничение гипопизарного диабета от панкреатогенного не имеет основания. Под термином гипопизарного диабета мы понимаем такую форму заболевания, при которой диабет начинается гиперфункцией передней доли гипофиза. Большинство ювенильных форм диабета по своему характеру являются гипопизарными.

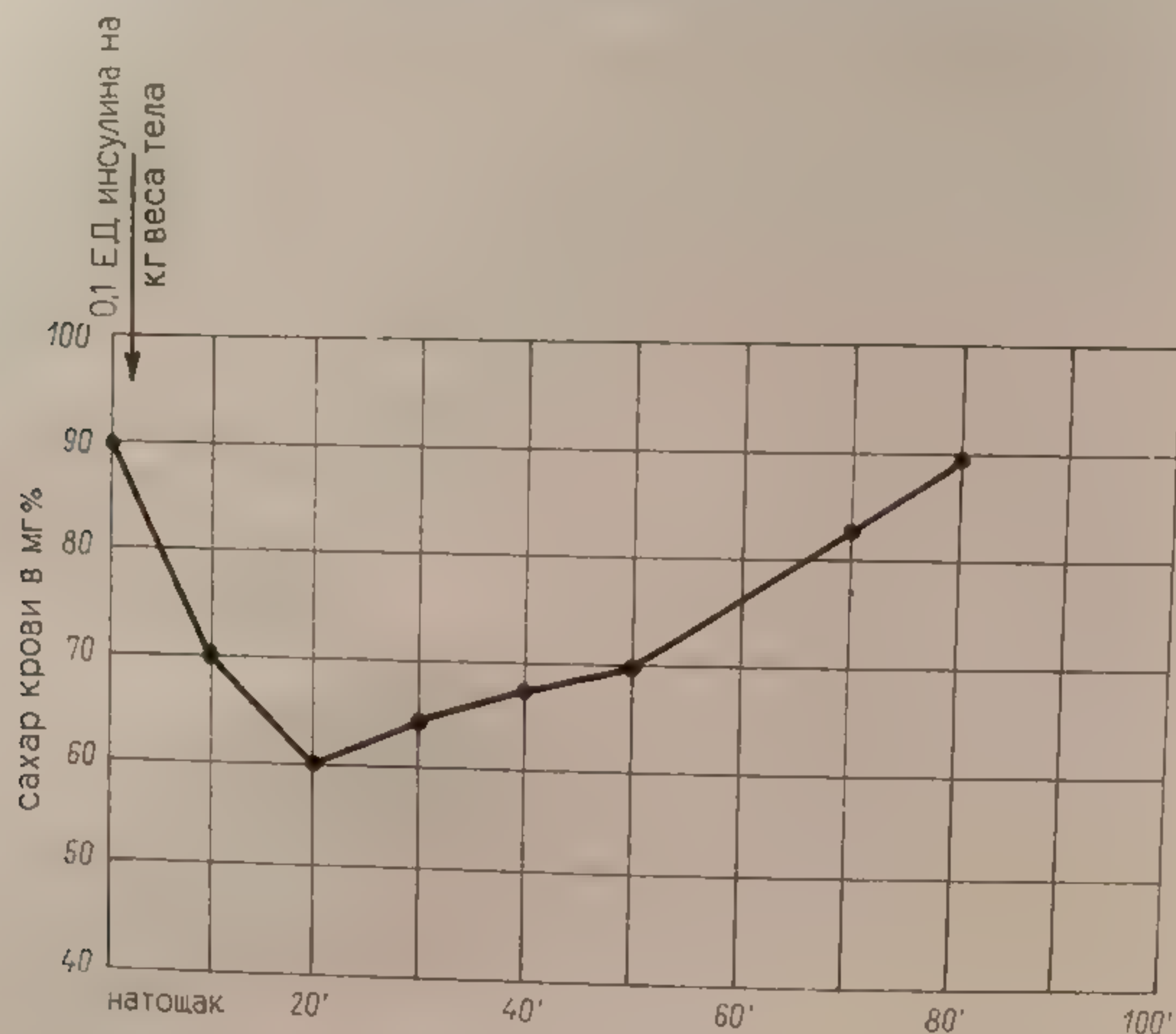


Рис. 34. Сахарная кривая при нормальной нагрузке инсулином

Литературные данные относительно критериев гипопизарного и панкреатогенного диабета расходятся: некоторые считают, что французы под термином *diabète maigre* понимают гипопизарный, а термин *diabète gras* соответствует панкреатогенному диабету. Отдельные авторы считают, что гипопизарный диабет отличается выраженной резистентностью к действию инсулина. Не соответствует этим утверждениям то, что диабетик с болезнью Кушинга, как правило, тучны и, как это общеизвестно, ювенильные диабетик очень хорошо реагируют на введение инсулина на определенной стадии своего заболевания. Эти кажущиеся противоречивыми данные сразу станут понятными, если мы рассмотрим гипопизарный диабет в его клиническом развитии.

Различные стадии гипопизарного диабета имеют одинаково важное значение как с диагностической, так и лечебной точек зрения. В стадии гиперфункции передней доли гипофиза гипопизарный диабет трудно поддается лечению инсулином. Вполне естественно, что в этой стадии терапевтические усилия должны быть направлены на торможение гиперфункции гипофиза.

Функ и сотрудники уже в 1914 году обратили внимание на связь витамина B_1 с углеводным обменом. Не считаясь со множеством противоречивых данных, кажется бесспорным, что витамин B_1 (в определенной части случаев) проявляет инсулиноподобное действие. Фосфорилированная форма витамина B_1 , известная под названием кокарбоксилазы, принимает деятельное участие в промежуточном обмене углеводов. При наличии

кокарбоксилазы пировиноградная кислота превращается в CO_2 и воду. Витамин B_1 усиливает процессы сгорания сахара в организме и действует в сторону понижения уровня сахара крови.

Юлес (1942, 1943) в своих работах доказал подавляющее влияние витамина B_1 на секрецию фолликулостимулирующего гормона передней доли гипофиза у людей. Он считает, что витамин B_1 снижает уровень сахара крови благодаря торможению диабетогенной функции передней доли. Таким образом, секреция инсулина остается неизменной, но благодаря торможению влияния контринсулярного фактора, возрастает эффективность действия инсулина. В литературе нет единого мнения относительно влияния витамина B_1 на уровень сахара крови. Это объясняется тем, что отдельные авторы не учитывали резистентность или чувствительность к инсулину в случае введения витамина B_1 . Чувствительность к действию инсулина, при прочих равных условиях, является выражением полного или частичного недостатка диабетогенного гормона (под этим на-

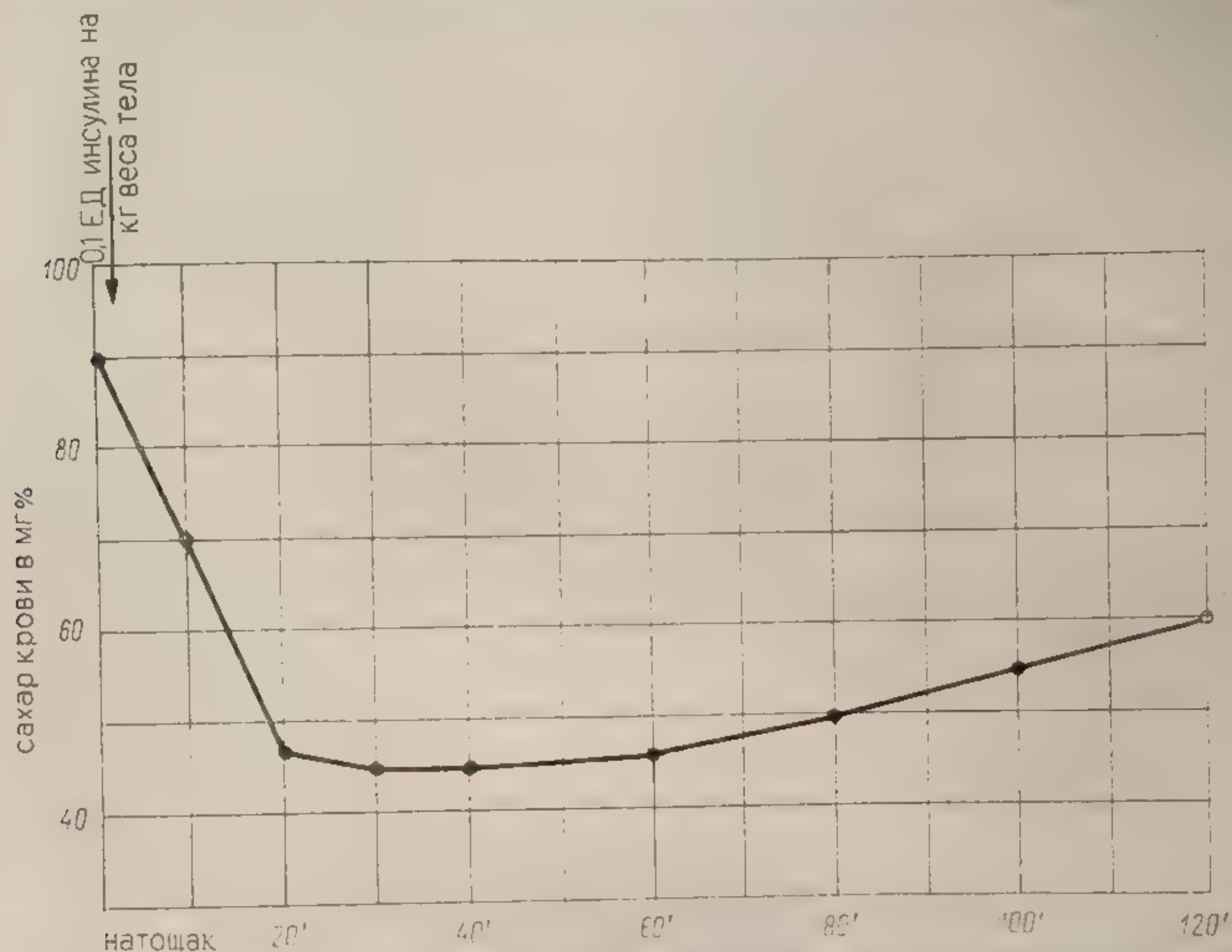


Рис. 35. Сахарная кривая у больного аддисоновой болезнью, находящегося на инсулиновой терапии

званием мы подразумеваем все диабетогенные и контринсулярные факторы, описанные разными авторами). В этих случаях нет субстрата для воздействия витамина B_1 и, конечно, нельзя ожидать эффекта от него. Наоборот, резистентность к инсулину указывает на наличие контринсулярных факторов. В этом случае мы в праве ожидать, что введение витамина B_1 снижает уровень сахара крови. Исходя из этих соображений, помимо пробы на чувствительность к действию инсулина, мы ввели в практику пробу на чувствительность к витамину B_1 , с целью дифференцирования «гипофизарного» диабета и панкреатогенного.

Проба чувствительности к инсулину проводится двумя способами: 1. простой нагрузочной пробой с инсулином, 2. комбинированной пробой: сначала дается сахарная нагрузка и через 2 дня нагрузка декстрозой + инсулином. Эффективность инсулина определяется на основании двух полученных кривых. Эта проба по Химсуорту (1939) была предложена Хетеньи в 1946 году.

Простую пробу на чувствительность к инсулину следует проделать таким образом, чтобы она дала возможность изучить чувствительность организма к действию инсулина и отражала бы ответную реакцию организма на возникновение гипогликемии. Если здоровый человек внутривенно получает инсулин из расчета по 0,1 ЕД инсулина на кг веса тела, тогда у него уровень сахара крови через 20—30 минут понижается на 50%. После этого, уровень сахара крови быстро нарастает и приблизительно через 1 1/2—2 часа достигает исходной величины (рис. 38).

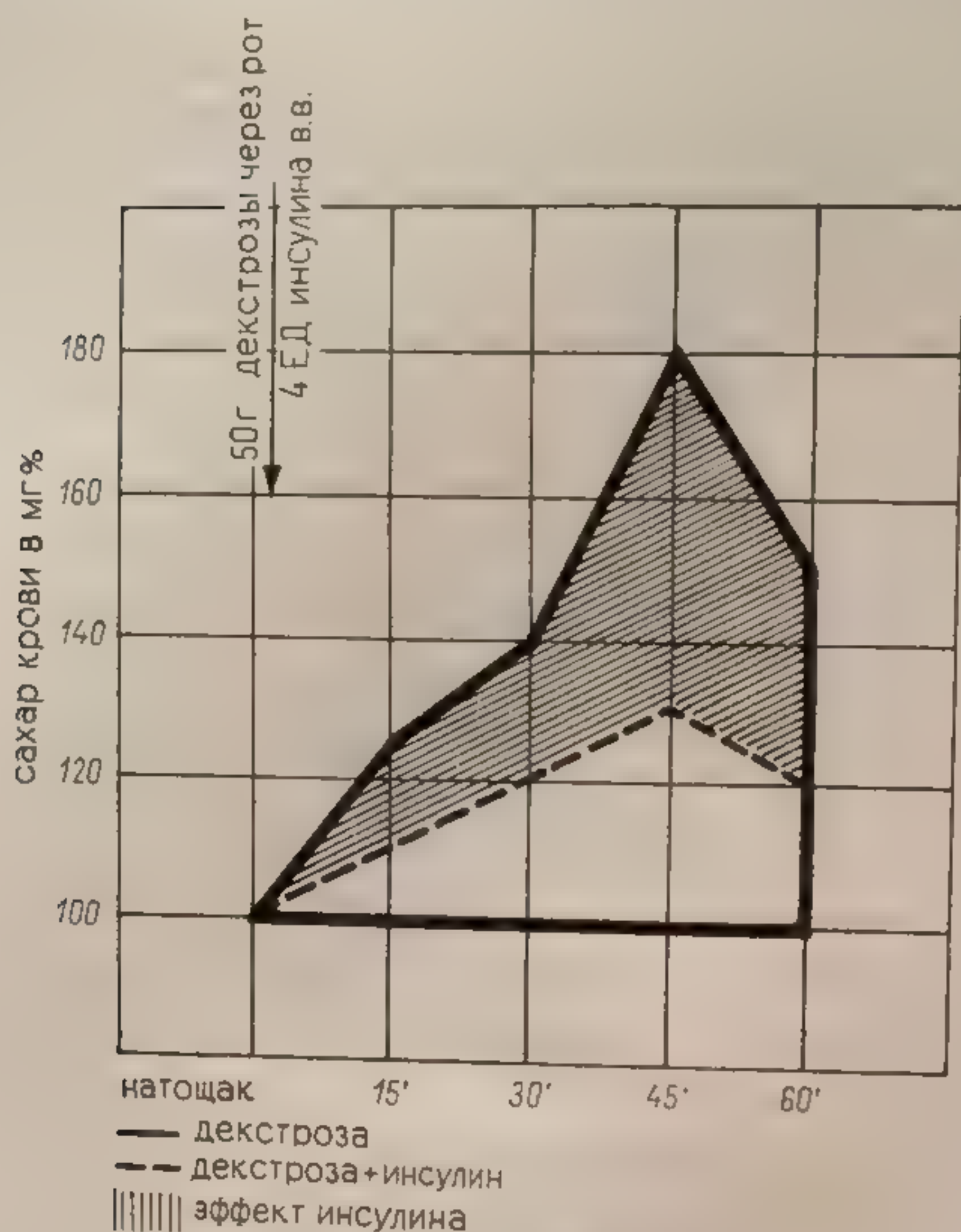


Рис. 36. Сахарная кривая после нагрузки декстрозой + инсулином

При изучении сахарных кривых на чувствительность к инсулину мы различаем два типа отклонения от нормы: 1. кривую, указывающую на резистентность к инсулину, которая характеризуется тем, что после введения инсулина уровень сахара понижается не меньше чем на 50% от исходной величины, падение ее длится больше чем 45 минут; 2. кривую, указывающую на чувствительность организма к инсулину. Кривая характеризуется отсутствием адекватной реакции на гипогликемию, продолжительность гипогликемической фазы удлиняется, и уровень сахара медленно нарастает.

Резистентность к инсулину наблюдается при болезни Кушинга, синдроме Кушинга, акромегалии и гипопитарном диабете.

Нормальный здоровый человек чувствителен к инсулину. Повышенная чувствительность к инсулину наблюдается у больных болезнью Симмондса, гипопитарным инфантилизмом, гипопитарным карликовым ростом и аддисоновой болезнью (рис. 35). Повышенная чувствительность к инсулину встречается иногда и при заболевании с нарушением отложения гликогена.

Проба с инсулином + глюкозой по Химсуорту (1939) рекомендуется при сахарном диабете для решения вопроса, с чем связано уменьшение толерантности (гипергликемия): с резистентностью к инсулину или с недостатком инсулина в организме.

Проба осуществляется следующим образом: больной получает 30 г декстрозы через рот. Кровь на анализ берется натощак и через 15, 30, 45 и 60 минут. С целью выяснения диабетогенного характера кривой, рекомендуется брать кровь еще спустя 2 часа. Через два дня больные снова получают декстрозу через рот и потом инсулин внутривенно из расчета на каждый м² поверхности тела по 5 ЕД инсулина. Кровь на анализ берется каждые 15 минут в течение часа. Полученные кривые наносятся на миллиметровую бумагу так, чтобы они имели общую исходную точку. При планиметрировании

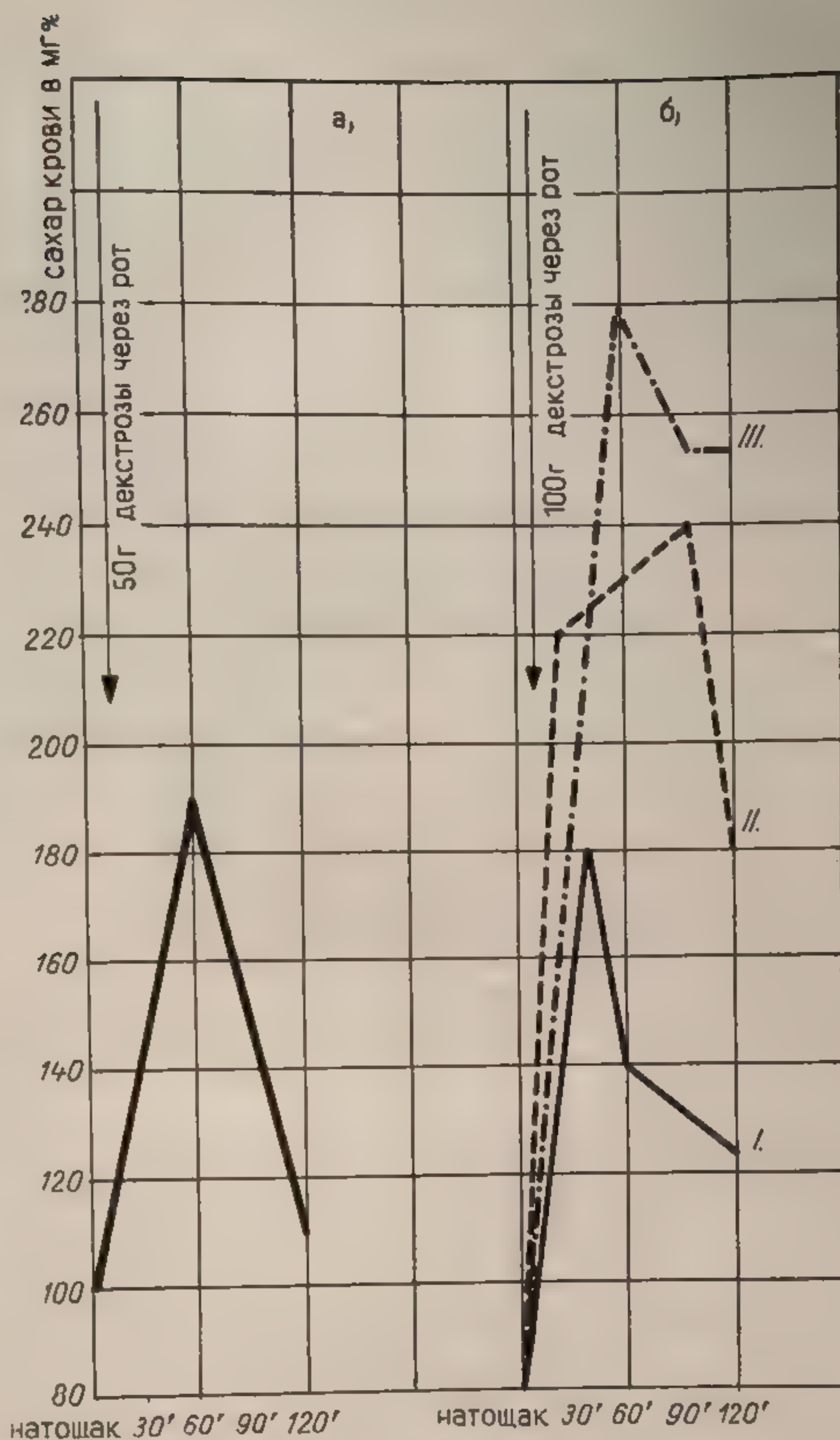


Рис. 37. Влияние кетогенной диеты на сахарную кривую

кривых получают две поверхности; одна соответствует кривой нагрузки декстрозой + инсулином, другая — нагрузке декстрозой. Путем вычета данных поверхности декстроза — инсулин из поверхности декстрозы мы получаем эффект инсулина. Чем выраженнее чувствительность исследуемого к инсулину, тем уплощеннее будет кривая нагрузки декстрозой + инсулином и, естественно, тем больше будет разница в поверхностях между двумя кривыми. Эффект инсулина (И) и поверхность кривой декстрозы (Д) дают коэффициент И/Д. Чем выраженнее эффект инсулина, тем больше будет коэффициент И/Д и тем больше выражена чувствительность исследуемого к инсулину. Вычисление коэффициента И/Д иногда кажется ненужным, и при определенных условиях (например, отрицательной кривой нагрузки декстрозой) коэффициент дает неверные результаты (Юлес, Чизмадия и Медьеш, 1949). Вполне достаточно определить эффект инсулина (рис. 36).

По аналогии резистентности и чувствительности к инсулину нами было введено в практику понятие о резистентности и чувствительности к

витамины B_1 (Юлес). Эти два понятия имеют противоположное значение. Человек, проявляющий чувствительность к инсулину, оказывается резистентным к витамину B_1 и, наоборот, в случае резистентности к инсулину мы обнаруживаем чувствительность к витамину B_1 .

Проба на чувствительность к витамину B_1 производится следующим образом (Юлес, Габор, Медьеш, 1948): больные получают 30 г декстрозы через рот. Уровень сахара крови определяется в течение 1 часа, через каждые 15 минут. Через 2 дня больные снова принимают 30 г декстрозы через рот, и непосредственно после этого им вводят 100 мг витамина B_1 внутривенно. Уровень сахара крови определяется натошак и через каждые 15 минут четыре раза. Вычисление эффекта витамина B_1 ведется так же, как вычисление эффекта инсулина.

Пробы чувствительности к инсулину или витамину B_1 могут дополняться изучением влияния витамина B_1 на чувствительность организма к инсулину. При этом мы даем больным 30 г декстрозы + 5 ЕД инсулина внутривенно на каждый m^2 поверхности тела.

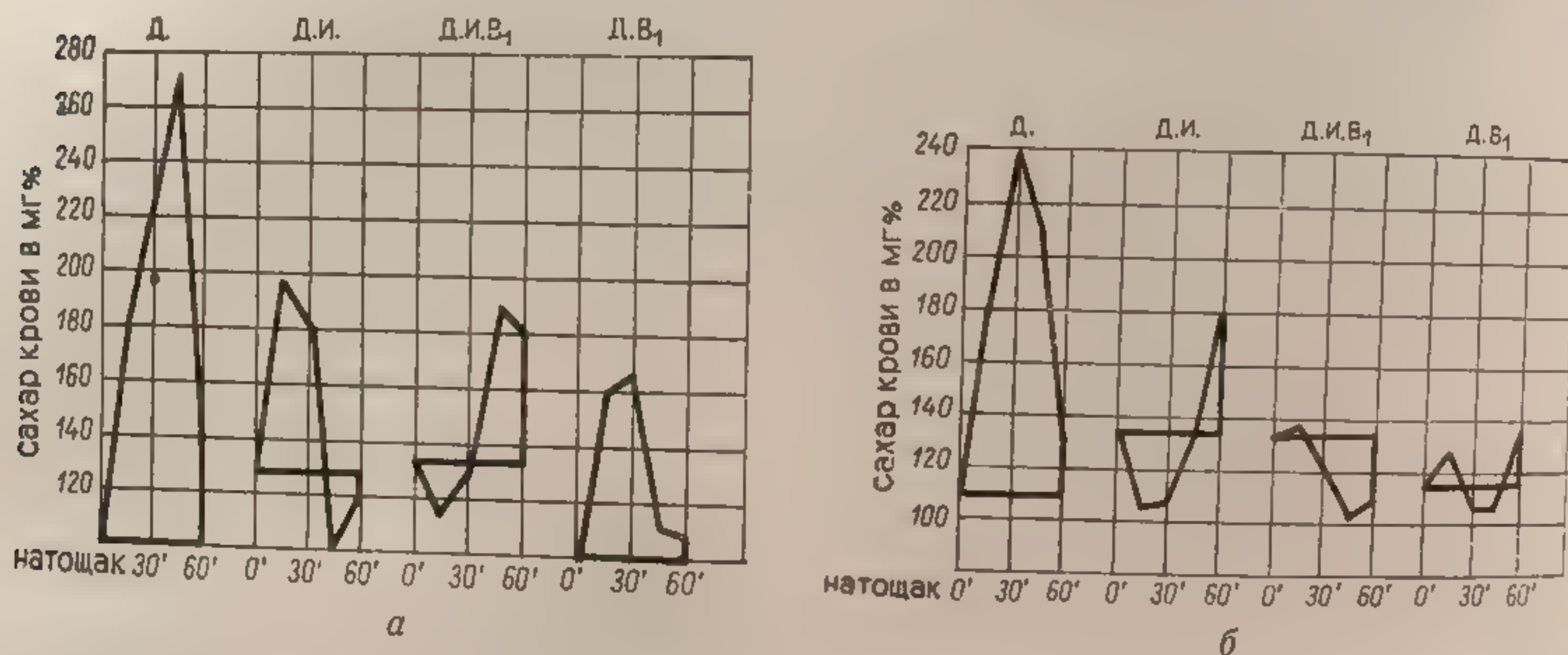


Рис. 38. а) Кривые нагрузки декстрозой, декстрозой + инсулином, декстрозой + инсулином + витамином B_1 и декстрозой + витамином B_1 при гиперфункции передней доли гипофиза. б) То же самое, только после четырехдневного введения витамина B_1 .

После этого больные получают внутривенно 100 мг витамина B_1 . После определения содержания сахара крови производится планиметрическая оценка кривых таким же образом, как это было изложено в предыдущих опытах.

В качестве примера мы приводим здесь следующий опыт. 36-летняя больная. Нашим первоначальным диагнозом был гипофизарный инфантилизм. Приблизительно второй год больная находилась на кетогенной диете. Рис. 37 изображает у больной изменения углеводного обмена, под влиянием кетогенной диеты. На рисунке 37а представлена сахарная кривая крови до кетогенной диеты. Рис. 37б изображает кривую после трехмесячной диеты, а также кривую после трехмесячного перерыва, последовавшего за диетой. Рисунок 37б II изображает сахарную кривую после первой недели диеты и рис. 37б, III кривую после двухнедельной диеты. Применением кетогенной диеты мы смогли воздействовать на гипопитуитарное заболевание таким образом, что гипофиз больной, с точки зрения выработки ФСГ и диабетогенного гормона, находится в состоянии гиперфункции уже несколько лет подряд. Результаты различных нагрузочных проб: декстрозой, декстрозой + инсулином, декстрозой + инсулином + витамином B_1 и декстрозой + витамином B_1 представлены на рис. 38а начиная с левой стороны рисунка в вышеизложенном порядке.

Кривые и их планиметрическая оценка говорят о чувствительности больной к инсулину. Видно, что под влиянием витамина B_1 мгновенно проявляется действие инсулина. Также видно, что витамин B_1 понижает сахарную кривую в той же степени, как и инсулин. Мы повторили эти опыты с тем

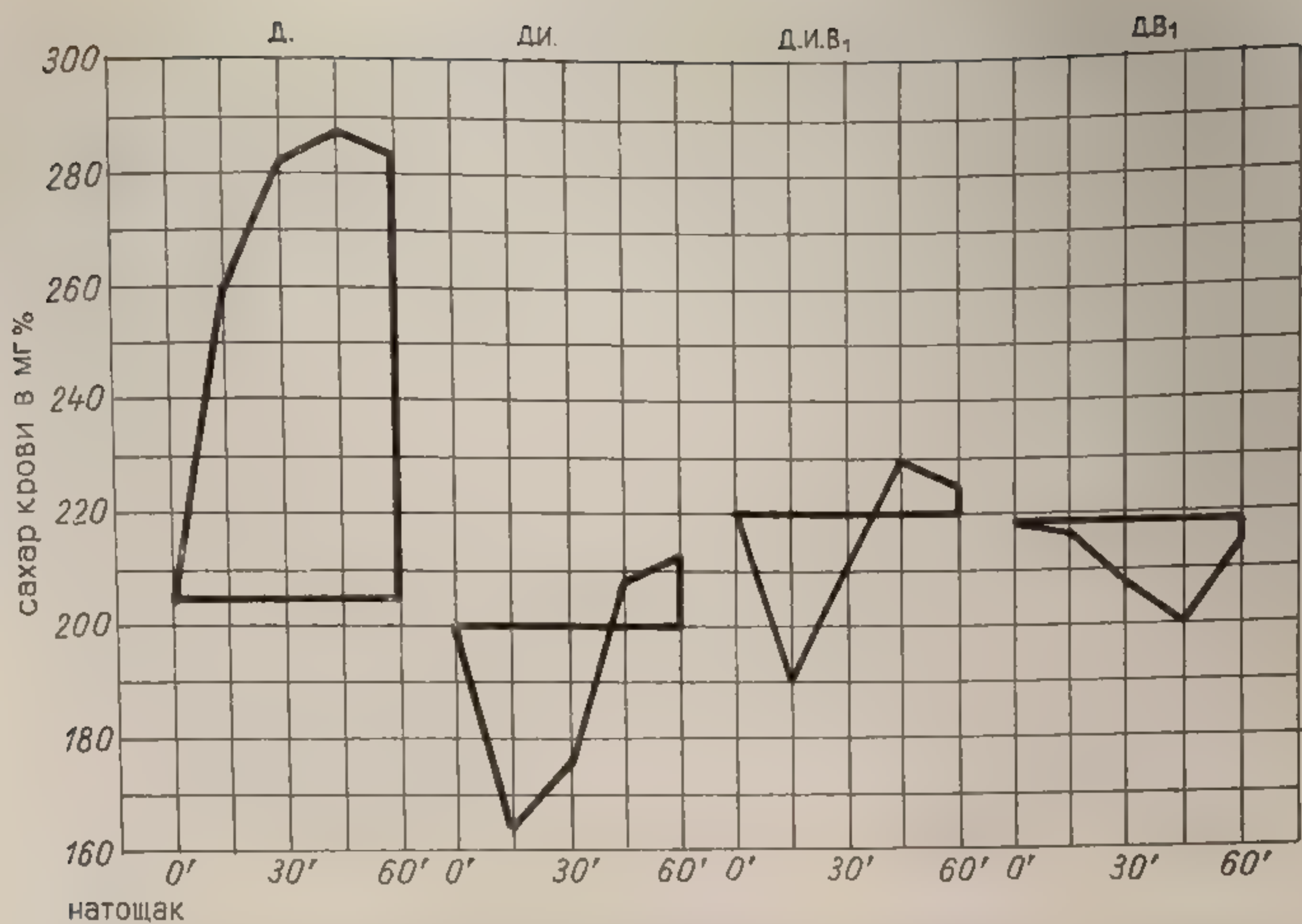


Рис. 39. Сахарные кривые при нагрузке декстрозой, + инсулином, декстрозой + инсулином + витамином B_1 и декстрозой + витамином B_1 у ювенильного диабетика

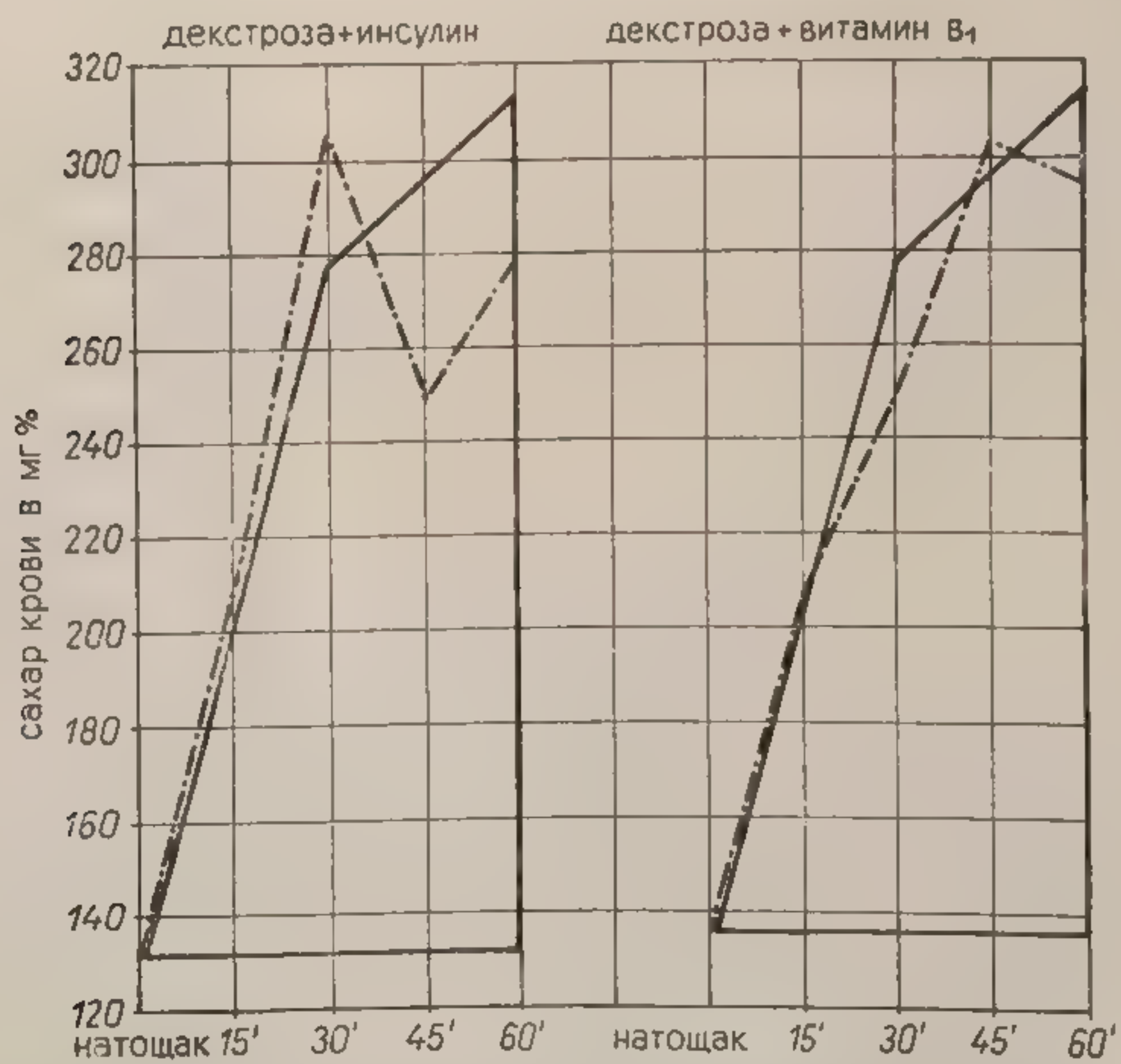


Рис. 40. Сахарные кривые при нагрузке декстрозой + инсулином и декстрозой + витамином B_1 в случае кортикогенитального синдрома (стероидный диабет)

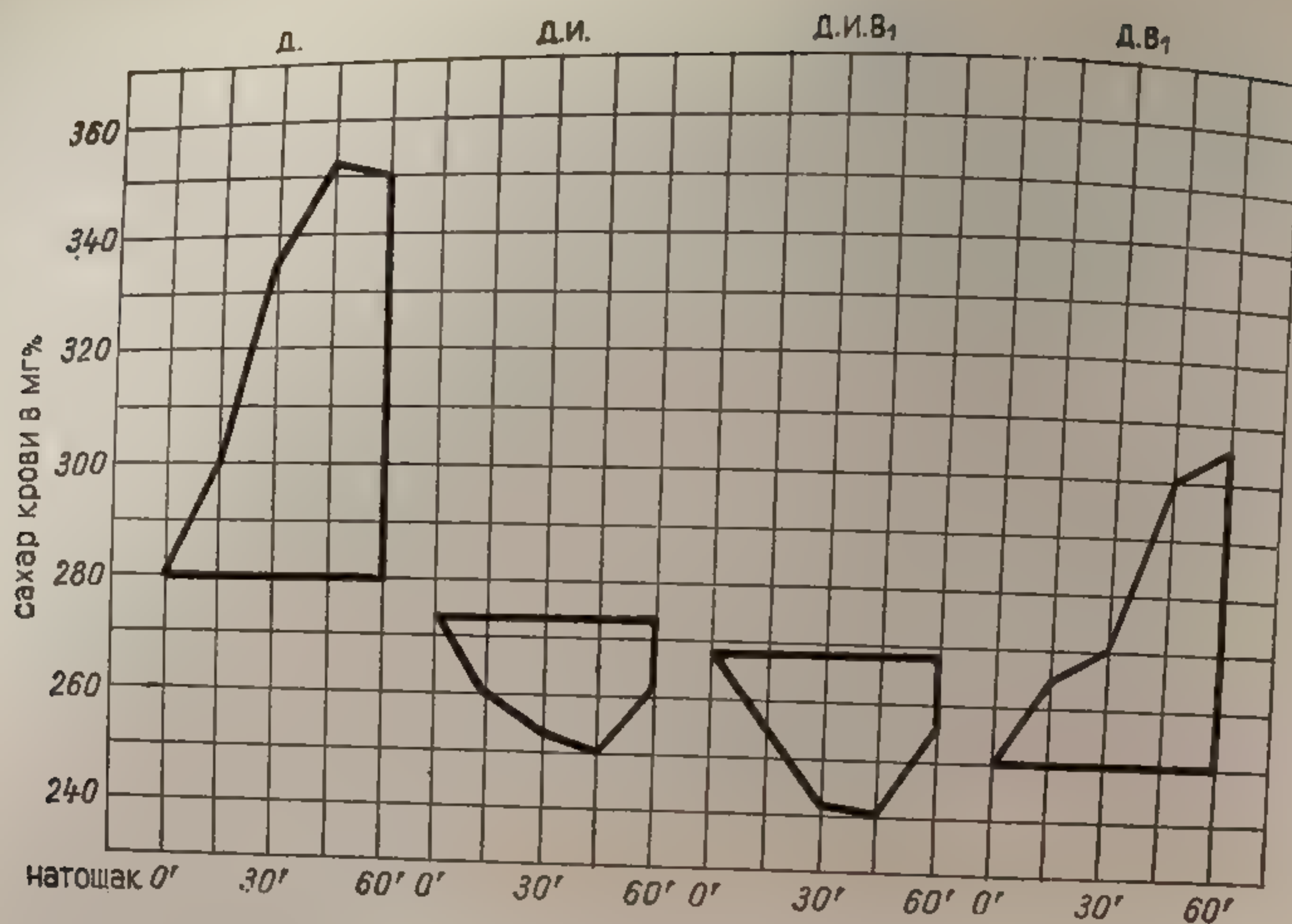


Рис. 41. Сахарные кривые при нагрузке декстрозой, декстрозой + инсулином, декстрозой + инсулином + витамином В₁ и декстрозой + витамином В₁ у взрослого диабетика

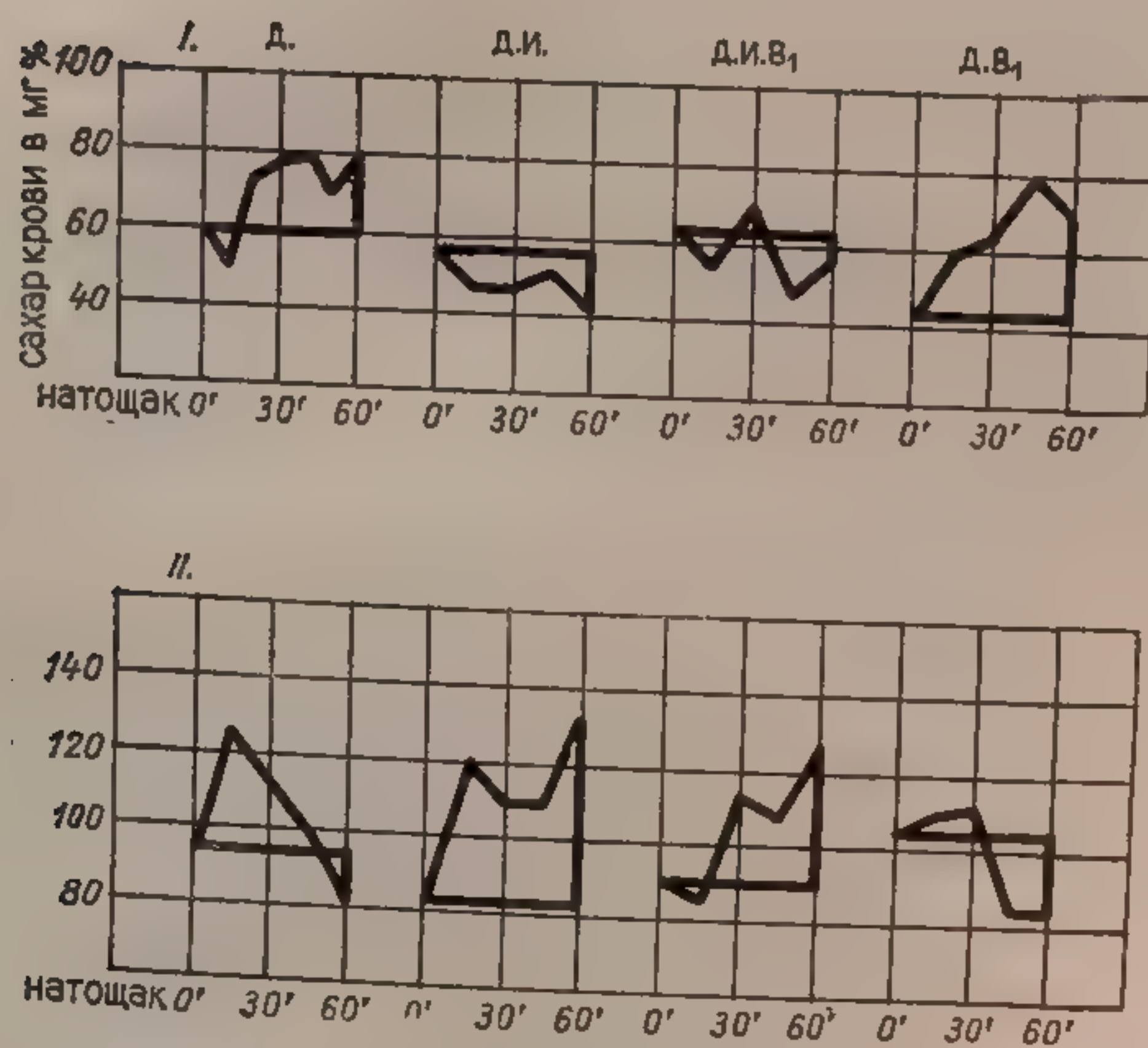


Рис. 42. Сахарные кривые при различных нагрузках декстрозой у больного спонтанной гипогликемией до (I) и после (II) пересадки гипофиза

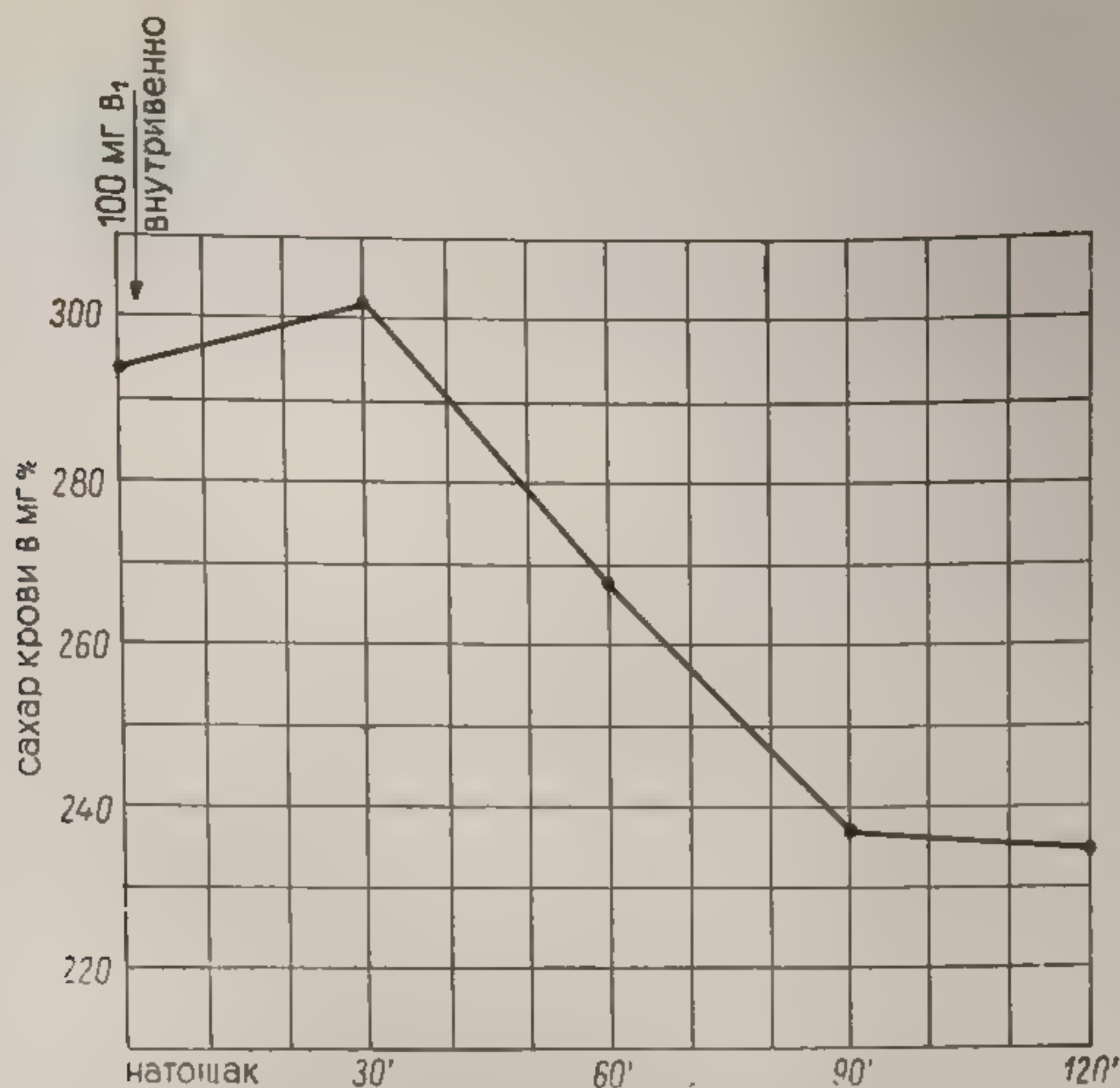


Рис. 43. Сахарная кривая в случае карликового роста с чувствительным к витамину B_1 (гипофизарным) диабетом

изменением, что больная предварительно, в течение 4 дней, получала внутримышечно по 50 мг витамина B_1 (рис. 386). Под влиянием повторного введения витамина B_1 , возрастает чувствительность организма к инсулину. В остром эксперименте витамин B_1 не смог еще больше усилить чувствительность организма к инсулину, но чувствительность к витамину B_1 по-прежнему осталась выраженной.

Рис. 39 изображает кривые декстрозы, декстрозы + инсулина и декстрозы + витамина B_1 в случае ювенильного диабета. Больной обнаруживает чувствительность к инсулину, и витамин B_1 оказывает такое же понижающее влияние на сахарную кривую, как инсулин. Это особенно наглядно выражается в данных планиметрического вычисления: Д (поверхность в $мм^2$) = 2346, И (эффект инсулина) = 2732 и B_1 (эффект витамина B_1) = 2794.

На рис. 40 представлены кривые нагрузки декстрозой, инсулином и декстрозой + витамином B_1 у больного с кортикогенитальным синдромом. У больного обнаруживается резистентность не только в отношении инсулина, но и витамина B_1 , в доказательство того, что его диабет по своему происхождению является стероидным диабетом.

Рис. 41 изображает сахарные кривые у взрослого диабетика. Как видно, больной обнаруживает чувствительность к инсулину, но витамин B_1 не имеет почти никакого влияния на характер кривой. Планиметрические данные: Д = 1880, И = 2511 и B_1 = 49.

Мы приводим краткую историю болезни 57-летней больной с приложением таблиц различных нагрузочных проб. Больная в последние годы страдает от потери сознания, возникающей время от времени. В 1943 году у нее поставили диагноз спонтанной гипогликемии. Больная поступила в нашу клинику в октябре 1947 года, и у нее ежедневно

повторялись эпилептиформные припадки, причем уровень сахара крови во время припадка был ниже 30 мг%. Уровень сахара крови натощак колебался в пределах от 42 до 62 мг%. Кривая декстрозы низка, и отмечается выраженная чувствительность к инсулину и полная резистентность к витамину B₁. Больная согласилась на пробную лапаратомию, и поэтому с целью усиления действия диабетогенного фактора была произведена пересадка гипофиза, чтобы привести больную в состояние «сверхравновесия». После пересадки гипофиза уровень сахара крови натощак у нее повысился до 83—104 мг%. Больная, до этого проявлявшая чувствительность к инсулину и резистентность к витамину B₁, стала резистентной к инсулину и чувствительной к витамину B₁ (рис. 43).

*

У 50—80% больных гипертиреозом можно обнаружить повышенный уровень сахара крови. Это объясняется, с одной стороны, ускорением всасывания в кишечнике, с другой — усиленной мобилизацией гликогена печени. Типичным примером гипертиреотических сахарных кривых является оксигипергликемическая кривая (наподобие церковной башни). Такая кривая характеризуется нормальным уровнем сахара крови натощак и быстрым подъемом после дачи декстрозы. Кривая достигает максимального подъема через час, после чего возвращается к исходной точке в течение 1—1 1/2 часов. Такое поведение оксигипергликемической кривой объясняется по-видимому тем, что механизм отложения гликогена поздно вступает в действие («lag storage curve»), но поскольку он уже начал функционировать, то работает удовлетворительно. При гипертиреозах наблюдаются такие кривые и вследствие ускоренного всасывания сахара в стенке кишечника. — Подобным же образом возникает кривая наподобие церковной башни у больных после резекции желудка. Так как уровень сахара крови при оксигипергликемическом характере кривой — после нагрузки декстрозой — часто превышает почечный порог, у этих больных длительное время наблюдается интермиттирующая гликозурия, не поддающаяся диететическим воздействиям.

У двух больных несхарным диабетом мы обнаружили оксигипергликемические кривые. Подобные находки не были отмечены в литературе.

В последние месяцы беременности часто наблюдаются диабетонидные сахарные кривые благодаря гиперфункции передней доли гипофиза и деятельности плаценты.

Пониженная толерантность к углеводам на почве повреждения островков часто встречается при гемохроматозах и реже при острых и хронических панкреатитах.

У тучных людей мы часто можем наблюдать кривые с высоким подъемом и замедленным спуском. Эти кривые нормализуются после нормализации веса.

Многие повреждения центральной нервной системы влекут за собой понижение толерантности к декстрозе. Таким образом, все процессы, сопровождающиеся повышением мозгового давления (опухоли, кровоизлияния, повреждения гипоталамуса, шизофрения, маниакально-депрессивные психозы) могут повлечь за собой изменения сахарных кривых в сторону диабетонидного характера.

Кривые с высоким подъемом и замедленным спуском особенно часто встречаются при острых печеночных заболеваниях. Острые гепатиты, повреждение печеночной ткани различными ядами сопровождаются сахарными кривыми, отражающими расстройство образования гликогена. Максимальная высота кривой, достигнутая в течение часа, превышает почечный порог сахара. После достижения высоты кривая круто спускается и возвращается к исходной точке только через 2—3 часа. Если мы видим кривую с высоким подъе-

мом и замедленным спуском, начинающуюся с более низкого уровня сахара крови, мы вправе думать о возможности нарушения гликогенеза. Если после нагрузки декстрозой артериовенозная разница в содержании сахара остается нормальной и одновременно повышается дыхательный коэффициент и уменьшается содержание фосфатов в сыворотке, то мы говорим о нормальном течении процессов утилизации сахара в организме.

При тяжелых хронических заболеваниях печени, различных формах циррозов, сифилитическом поражении можно видеть нормальные сахарные кривые благодаря выраженной регенеративной способности печеночных клеток.

Высокая замедленная кривая с глубокой гипогликемической фазой характерна для гликогенозов. При почечной недостаточности любой этиологии уменьшается толерантность к углеводам, по-видимому, на почве замедленного перехода глюкозы из крови в ткани. Диабетогенные сахарные кривые встречаются при злокачественном малокровии, эссенциальной гипертонии, болезни Педжета, метастазах злокачественных опухолей и при состояниях недостаточного питания (особенно на почве гиперфункции передней доли).

У пожилых диабетиков и гипертоников иногда наблюдается агликозурия благодаря повышению почечного порога сахара. В немецкой литературе в этих случаях употребляется термин «zuckerdicke Niere».

Низкие сахарные кривые

Низкие сахарные кривые после нагрузки декстрозой отражают повышенную толерантность к углеводам. После приема декстрозы уровень сахара крови повышается лишь незначительно и на сахарной кривой отмечается глубокая и удлиненная гипогликемическая фаза. Особенно резко бросается в глаза такое изменение гипогликемической фазы после внутривенной нагрузки. Повышенная толерантность почти всегда связана с чувствительностью к инсулину (см. исследование толерантности к инсулину).

Низкие сахарные кривые встречаются при эндокринных опухолях островков. Сахарная кривая при этом напоминает кривую, полученную после нагрузки декстрозой + инсулином, с той лишь разницей, что уровень сахара крови натошак — при гиперинсулинизме — всегда низкий (рис. 33).

Уровень сахара крови может достигать высоких показателей после приема декстрозы и при гиперинсулинизме (по мнению Уилдера [1940], благодаря переполнению печени гликогеном). Гиперинсулинизм может оставаться нераскрытым, если при изучении сахарных кривых мы заканчиваем определение уровня сахара крови как обычно, через 2—3 часа после нагрузки, т. к. уровень сахара через три часа возвращается к исходной точке и только после этого, через 5—6 часов, достигает минимума (Херрис, 1934).

Сахарная кривая после нагрузки инсулином указывает на повышенную чувствительность к инсулину.

Анализ сахарных кривых является одним из наиболее распространенных методов исследования в невроэндокринной диагностике, т. к. их изучение дает нам возможность сделать выводы относительно патологии функции передней доли гипофиза. Все же необходимо подчеркнуть, что ни диабетогенные, ни диабетические, ни низкие сахарные кривые не могут считаться специфическими для гиперфункции или гипофункции передней доли гипофиза. В каждом конкретном случае они могут подтвердить или опровергнуть наш диагноз. Гипоинсулинизм встречается чаще, чем различные формы гиперфункции передней доли гипофиза. Наоборот, гипофункция передней доли гипофиза встречается чаще, чем гиперинсулинизм. Это значит, что различные низкие сахарные кривые имеют большее диагностическое значение при различных формах гипопитуитаризма. Причина этого кроется в пониженной секреции диабетогенного фактора, АКТГ и ТСГ. Низкие сахарные кривые наблюдаются у 52% больных с болезнью Симмондса (Эскамила и сотр.,

1942). В 30% случаев нервной анорексии тоже отмечаются низкие сахарные кривые. Это и не удивительно, если мы рассматриваем нервную анорексию как корковую форму болезни Симмондса. Диабетические или диабетогенные сахарные кривые могут наблюдаться при гипофизарном инфантилизме и карликовом росте (Секстон и сотр., 1936; Бек и сотр., 1938). Мы наблюдали случай гипофизарного карликового роста, осложненного сахарным диабетом гипофизарного типа, характеризующимся чувствительностью к витамину В₁ (рис. 43). В таких случаях речь, по-видимому, идет о частичной гипофункции передней доли гипофиза (гипофизонизме).

Замечено, что *аллергические заболевания* часто сопровождаются низкими сахарными кривыми. Здесь, по нашему мнению, играет роль недостаточность передней доли гипофиза (Юлес и сотр., 1948, 1952).

При недостаточности коркового слоя надпочечников тоже отмечаются низкие сахарные кривые и повышенная чувствительность к инсулину. Такое явление связано с уменьшением всасывания в кишечнике (недостаток в минералокортикоидах) и ослаблением процессов глюконеогенеза (недостаток в глюкокортикоидах). Низкие сахарные кривые, возникшие на почве гипадрии, характеризуются низким уровнем сахара крови натощак и низким подъемом кривой после нагрузки декстрозой через рот. После внутривенной нагрузки, как правило, получается нормальная кривая, в доказательство того, что низкая кривая связана с нарушением процессов всасывания в стенке кишечника. За низкой гипергликемической фазой следует глубокая и продолжительная гипогликемическая фаза (длящаяся несколько часов), которая особенно выражена после внутривенной нагрузки сахаром.

После введения инсулина возникает выраженная и продолжительная гипогликемия (надо всегда держать наготове раствор декстрозы для внутривенного введения!). В одной больнице проделали пробу с введением инсулина у больного гипадрией. У больного возникла тяжелая гипогликемия почти с фатальным исходом. Повышенный дыхательный коэффициент еще больше повышается после дачи декстрозы. После дачи адреналина всегда повышается уровень сахара крови.

Проба нагрузки адреналином проводится следующим образом: больным внутримышечно вводится 1 мл 1 : 1000 раствора гидрохлорида адреналина. Уровень сахара определяется через каждые 30 минут. В норме уровень сахара крови повышается через 60 минут на 35—45 мг% и возвращается к исходной точке приблизительно через 2 часа. Адреналиновая проба отражает то количество печеночного гликогена, которое легко мобилизуется.

Низкие сахарные кривые встречаются при *гипотиреозах* (как при ювенильных, так и взрослых формах). При гипотиреозах причина повышенной толерантности к углеводам заключается в ослаблении процессов всасывания в кишечнике. Это доказано тем, что после внутривенной нагрузки получается нормальная сахарная кривая. Толерантность диабетиков всегда улучшается после удаления щитовидной железы.

Диагностическое значение содержания сахара в моче

Суточное количество мочи в норме содержит от 0,6 до 1,4 г редуцирующих веществ, 25% которых составляет сахар. До тех пор, пока содержание сахара мочи не выходит за эти пределы, мы говорим о *гликурезе*, что проти-

вопоставляется понятию *гликозурии*, всегда являющейся патологической. Гликурез зависит от количества пищевых углеводов. Содержание 0,25% сахара в неконцентрированной моче уже вызывает подозрение, а 0,3% всегда считается патологическим.

Почечный порог сахара для цельной крови равняется 160 мг%, а для плазмы — 170 мг%. Естественно, что нельзя рассматривать эти величины как постоянные. Почечный порог сахара зависит кроме концентрации сахара крови еще и от других факторов. В том числе и от продолжительности подъема уровня сахара крови, функционального состояния почек и от повышения или понижения уровня сахара крови. Если после приема пищевых углеводов уровень сахара превышает 150 мг%, то начинается выделение сахара с мочой. Понижение уровня сахара крови ниже 150 мг% еще не означает прекращения гликозурии. Выделение сахара с мочой может продолжаться еще и тогда, когда уровень сахара уже вернулся к норме или даже оказывается субнормальным. Пониженный почечный порог сахара наблюдается при почечном диабете, беременности и флоридзиновой гликозурии. Повышенный почечный порог («*zuckerdicke Niere*») встречается при нефритах, нефросклерозе и далеко зашедшем диабете вследствие имеющегося нефросклероза. В последнем случае, как известно, уменьшается фильтрация в клубочках и благодаря уменьшению количества фильтрата — несмотря на повышенный уровень сахара крови — в канальцы переходит лишь небольшое количество сахара, которое отсюда уже легко всасывается. Термин «почечный порог сахара» отвергается *Сенешем* и *Фельди* (1945). Ими введено вместо отвергнутого термина понятие об аглюкозурическом уровне сахара крови. Аглюкозурический уровень сахара является постоянно меняющейся величиной содержания сахара в крови, зависящей от изменения концентрации сахара крови, клиренса и резорпции сахара. Если уровень сахара переступает эти границы, он появляется в моче.

Почечный диабет (ренальная гликозурия) встречается сравнительно часто. Хотя, по статистике *Йослина* и сотр. (1952), из 40 000 случаев гликозурии только 84 оказались почечной гликозурией; по статистике же *Блотнера* и сотр. (1943), 9—26% всех случаев гликозурий у людей призывного возраста оказались почечными гликозуриями. Распознавание почечной гликозурии важно потому, что она, по сравнению с сахарным диабетом, является безвредным простым расстройством, не требующим никакого лечения.

Сильно расходятся в литературе мнения относительно механизма возникновения почечной гликозурии. Не исключена возможность существования двух типов почечной гликозурии: при первом типе максимальная резорпционная способность канальцев в отношении сахара незначительна (врожденная аномалия), при втором — нормальная или субнормальная. Последний тип часто наблюдается у людей, страдавших почечными заболеваниями (*Жольдош*, 1954; *Вильтнер*, 1954).

Диагноз почечного диабета основывается на следующих признаках: нормальный уровень сахара крови натошак, нормальная сахарная кривая и выделение сахара с мочой даже натошак. Разумеется, что содержание сахара в моче во многом зависит от характера питания. Повышение дыхательного коэффициента и понижение уровня аорганического фосфора сыворотки после нагрузки декстрозой указывают на то, что процессы утилизации сахара в организме идут нормально. Умеренные дозы инсулина не изменяют гликозурию.

Почечная гликозурия может присоединиться к сахарному диабету. Такое подозрение возникает, если больной, несмотря на нормальный уровень сахара крови, длительное время выделяет большое количество сахара с мочой и диета не оказывает никакого эффекта на гликозурию.

С диагнозом почечного диабета при беременности надо быть осторожным. Известно, что примерно у 15% здоровых беременных наблюдается гликозурия, но часть этих женщин продолжает выделять сахар с мочой и после родов. Несомненно, что у части этих женщин спустя несколько лет возникает сахарный диабет.

Нормогликемическая гликозурия довольно часто встречается при нефрозах и гломерулонефритах (Кушинг, 1912). Гликозурия при нефрозах, по всей вероятности, связана с повреждением канальцевого аппарата. При нефритах и нефросклерозах, однако, встречается диабетический тип сахарных кривых с повышенным уровнем сахара крови натощак.

Под термином *алиментарной гликозурии* мы понимаем выделение сахара с мочой у здоровых лиц после принятия пищи, богатой углеводами. В таких случаях либо уровень сахара крови превышает почечный порог, либо вследствие ускоренного всасывания сахара в кишечнике печень не в состоянии фиксировать его в виде гликогена. Последняя возможность имеет место при гипертиреозах. Значение алиментарной гликозурии состоит в том, что в случае надобности нам придется дифференцировать ее от сахарного диабета.

Гликозурия при высоком уровне сахара крови

Так как глюкоза является т. н. пороговым веществом, можно ожидать, что заболевания с высоким уровнем сахара крови сопровождаются гликозурией.

Типичным представителем гипергликемических гликозурий является сахарный диабет. При легких формах диабета мы не наблюдаем постоянной гликозурии, так как уровень сахара крови превышает почечный порог только время от времени. При этих формах диабета гликозурия выявляется только после приема большого количества углеводов. На этом явлении основывается твердое правило, что в случае подозрения на возможность сахарного диабета анализ сахара мочи надо сделать в суточном количестве мочи. С целью правильного лечения иногда необходимо собирать суточную мочу в нескольких порциях. Высокий уровень сахара крови может повлечь за собой постоянную гликозурию.

Недостаточно выразить содержание сахара мочи в процентах. Суточное выделение сахара надо выразить в граммах, хотя бы потому, что если концентрация сахара в моче больше 8%, он не растворяется в моче. В этих случаях почки усиленным диурезом стараются выделить сахар. Если концентрация сахара в моче достигает 4%, то почки на это отвечают гликозурией. Непрерывная полиурия при сахарном диабете может привести к обезвоживанию организма. Это часто наблюдается при нераспознанных, нелеченных диабетах, когда больные обращаются к врачу по поводу сухости во рту («язык прилипает к небу»), возникшей на почве обильного мочеиспускания. Моча при сахарном диабете характеризуется светлым цветом, несмотря на большой удельный вес (выше 1030) из-за большой концентрации сахара в ней. Это обстоятельство помогает нам дифференцировать сахарный диабет от других заболеваний, сопровождающихся полиурией (несахарный диабет, почечная недостаточность), так как моча при этих заболеваниях имеет низкий удельный вес.

Гипергликемия, как уже было сказано, не всегда сопровождается гликозурией. Но, кроме этого, важно знать и то, что не все случаи гипергликемической гликозурии означают гиперинсулинизм.

В 66% гипертиреозов можно обнаружить при проведении нагрузочной пробы декстрозой ухудшение толерантности к углеводам. Гипергликемия обнаруживается в 18%, а гликозурия—в 25—35% случаев. Гликозурия при базедовой болезни встречается чаще, чем при токсической аденоме (Джон, 1932; Реган и сотр., 1940). Гипертиреотическая гликозурия легко распознается на основании клинической картины, определения основного обмена, анализа содержания холестерина сыворотки и йода крови.

ТАБЛИЦА IV
Обобщение лабораторных данных расстройства углеводного обмена

Нормальный уровень сахара натощак	Гипогликемия натощак	Гипергликемия натощак
<p>способы:</p> <p>по Бенедикту: 65—100 мг%</p> <p>по Фолин-Ву: 80—120 мг%</p> <p>по Хagedорн—Йенсену: 95—135 мг%</p>	<p>эндокринные:</p> <p>пангипоантуитаризм</p> <p>повреждение гипоталамуса</p> <p>нервная анорексия, иногда при беременности, кормлении</p> <p>недостаточность коры надпочечников</p> <p>гиперинсулинизм</p> <p>гипотиреоз</p> <p>лимфатико-гипопластический диатез</p> <p>неэндокринные:</p> <p>психозы</p> <p>ваготония</p> <p>сосудистые заболевания, сопровождаемые конвульсией</p> <p>заболевания печени</p> <p>почечная гликозурия</p>	<p>эндокринные:</p> <p>сахарный диабет (панкреатогенный, гипофизарный, стероидный)</p> <p>акромегалия</p> <p>болезнь Кушинга</p> <p>синдром Кушинга</p> <p>гипертиреоз</p> <p>феохромоцитомы</p> <p>неэндокринные:</p> <p>мозговые кровоизлияния, опухоли мозга</p> <p>заболевания мозга, сопровождаемые судорогами</p> <p>сахарный укол</p> <p>психические травмы</p> <p>острый гепатит</p> <p>эссенциальная гипертония</p> <p>хронический гепатит</p>
<p>нормальный уровень сахара крови натощак</p> <p>повышение на 50—60% по отношению к исходной величине через час</p> <p>через два часа возвращается к исходной точке</p> <p>умеренная гипогликемическая фаза с понижением уровня — по отношению к исходной величине — на 15 мг%</p> <p>через 3 часа возвращается к исходной величине</p>	<p>эндокринные:</p> <p>гиперинсулинизм</p> <p>пангипоантуитаризм</p> <p>нервная анорексия</p> <p>недостаточность коры надпочечников</p> <p>гипотиреоз</p> <p>аллергия</p>	<p>эндокринные:</p> <p>пониженная утилизация углеводов (сахарный диабет, гемохроматоз)</p> <p>усиленный гликонеогенез (болезнь и синдром Кушинга, поздние месяцы беременности, опухоли гипоталамуса)</p> <p>усиленная мобилизация гликогена печени (феохромоцитомы)</p> <p>усиленное всасывание в кишечнике (гипертиреоз)</p>

Нормальный уровень сахара натощак	Гипогликемия натощак	Гипергликемия натощак
	<p><i>неэндокринные:</i></p> <p>болезнь Гирке почечный диабет прогрессивная мышечная дистрофия</p>	<p><i>неэндокринные:</i></p> <p>нарушение гликогенеза и гликогенолиза в печени (острый некроз печени) опухоли мозга, мозговое кровоизлияние шизофрения маниакально-депрессивные психозы почечная недостаточность эссенциальная гипертензия состояния неудовл. упитанности злокачественное малокровие болезнь Педжета метастазирующие опухоли</p>

Эозинофильная гиперфункция передней доли гипофиза (акромегалия, гигантизм), базофильная гиперфункция передней доли (болезнь Кушинга), а также гиперфункция коркового и мозгового слоев надпочечников одинаково ведут к гипергликемии и гликозурии.

Гликозурия может присоединяться к различным заболеваниям печени и к панкреатиту. При гемохроматозе обычно наблюдается значительная гликозурия. Внутречерпные, ограничивающие пространство процессы, метастазирующие опухоли, «простое» ожирение, эссенциальная гипертензия, ингаляционный наркоз и наркоз от корковых и подкорковых снотворных веществ часто сопровождаются умеренной гликозурией.

Восстанавливающие вещества мочи не всегда являются декстрозой. В числе восстанавливающих веществ мы можем встретить лактозу, галактозу или пентозу. При тяжелых формах сахарного диабета одновременно с гликозурией всегда встречается еще и левулезурия. При т. н. эссенциальной левулезурии печень не в состоянии фиксировать левулезу (фруктозу) в виде гликогена. Инсулин не оказывает воздействия на этот процесс. У здоровых женщин в период кормления часто наблюдается лактозурия. У грудных детей, когда они страдают катарром желудочно-кишечного тракта, обычно обнаруживается галактозурия. После приема большого количества фруктов обнаруживается пентозурия. Клиническое значение пентозурии состоит в том, что иногда приходится дифференцировать ее от гликозурии. Пентозурия обычно носит характер семейной аномалии (Бок, 1944).

в) Оценка данных лабораторного исследования расстройств белкового обмена ■ невроэндокринной диагностике

Благодаря перевариванию белков водонерастворимые белки пищи превращаются в организме в водорастворимые аминокислоты, которые уже легко всасываются в кишечнике. Аминокислоты после всасывания, с одной стороны, идут на построение собственных белков организма, с другой стороны, подвергаются дальнейшему расщеплению и частично выводятся из организма. Аминокислоты главным образом поступают через портальное кровообращение в печень и меньшей частью, через большой круг кровообращения идут в лимфатические сосуды. Иногда всасываются полипептиды и нативные белки, создавая этим почву для развития аллергических явлений.

Невроэндокринная система принимает участие в регуляции межуточного белкового обмена, и ее регулирующее воздействие сказывается на судьбе аминокислот, поступающих в общий круг кровообращения.

Какова судьба аминокислот, поступивших в кровообращение? Они в первую очередь идут в печень, мышцы и другие ткани. Здесь они либо подвергаются дальнейшему расщеплению, либо клетки синтезируют из них собственные белки.

Катаболизм белков является процессом дальнейшего расщепления аминокислот, происходящих либо от экзогенных белков после их всасывания и расщепления, либо от эндогенных белков организма. Процессы катаболизма и синтеза белков находятся под неврогормональной регуляцией, что представляет одну сторону неврогормонального воздействия, ибо, как известно, в результате синтеза белков образуются такие гормоны, как гормоны гипофиза и прочие т. н. протеогормоны.

Рисунок 44 представляет схематическое изображение воздействия гормонов на белковый обмен.

АКТГ, кортикостероиды, тиреотропная-тироксинная система и, в случае недостатка инсулина, гормон роста усиливают катаболизм белков. Гормон роста и половые гормоны усиливают процессы строения белков и их сохранение (анаболизм).

За последние годы были получены производные половых гормонов (метиландростендиол, норандростенолонфенилпропионат), обладающие весьма выраженным белково-анаболическим свойством по сравнению с их андрогенным действием.

Анализ продуктов белкового обмена производится обычно из крови и мочи. На основании качественных или количественных изменений обмена белков мы сможем сделать некоторые выводы относительно функции неврогормональной системы.

Азотосодержащие вещества крови делятся на две группы: на белки крови и азотосодержащие вещества небелковой природы («остаточный азот»; „non protein nitrogen”, NPN, „rest nitrogen”, RN).

Нормальное содержание протеинов плазмы: концентрация общего белка плазмы равняется 6—8 г %. Из этого количества альбумин составляет 3,6—5,6 г %, глобулины составляют 1,3—3,2 г % (среднее количество псевдоглобулина равно 1,7 г % и количество евглобулина — 0,7 г %). Коэффициент А/Г в норме равняется 1,5—2,5. Содержание фибриногена в плазме равняется 0,2—0,6 г %. На электрофорезе мы получаем следующие данные нормального содержания белковых фракций плазмы: альбумин — 55 %, альфа-глобулин — 14 %, бета-глобулин — 13,5 %, гамма-глобулин — 11 %, фибриноген — 6,5 %.

Общеизвестна существующая взаимосвязь между содержанием глобулинов в плазме и эндокринной системой. Глобулины сыворотки (иначе плазмы) имеют высокий молекулярный вес и легко осаждаются. Таким образом, глобулины играют незначительную роль в поддержании онкотического давления плазмы, т. е. в водном обмене организма.

Лимфоциты содержат в себе часть глобулинов, которые отсюда поступают в кровоток. Освобождение глобулинов от лимфоцитов совершается при участии АКТГ-кортизонной системы (Догерти и сотр., 1944). Под влиянием АКТГ и кортизона возникает инволюция лимфоидной ткани, в результате чего получается лимфопения (и эозинопения) и увеличение количества гло-

булинов. Так как носителями антител являются гамма-глобулины, естественно, что — по мнению некоторых авторов — после введения АКТГ увеличивается содержание антител в сыворотке.

В поддержании иммунобиологических защитных механизмов организма на должном уровне передняя доля гипофиза и корковый слой надпочечников играют важную роль. Однако литературные данные по этому вопросу расходятся.

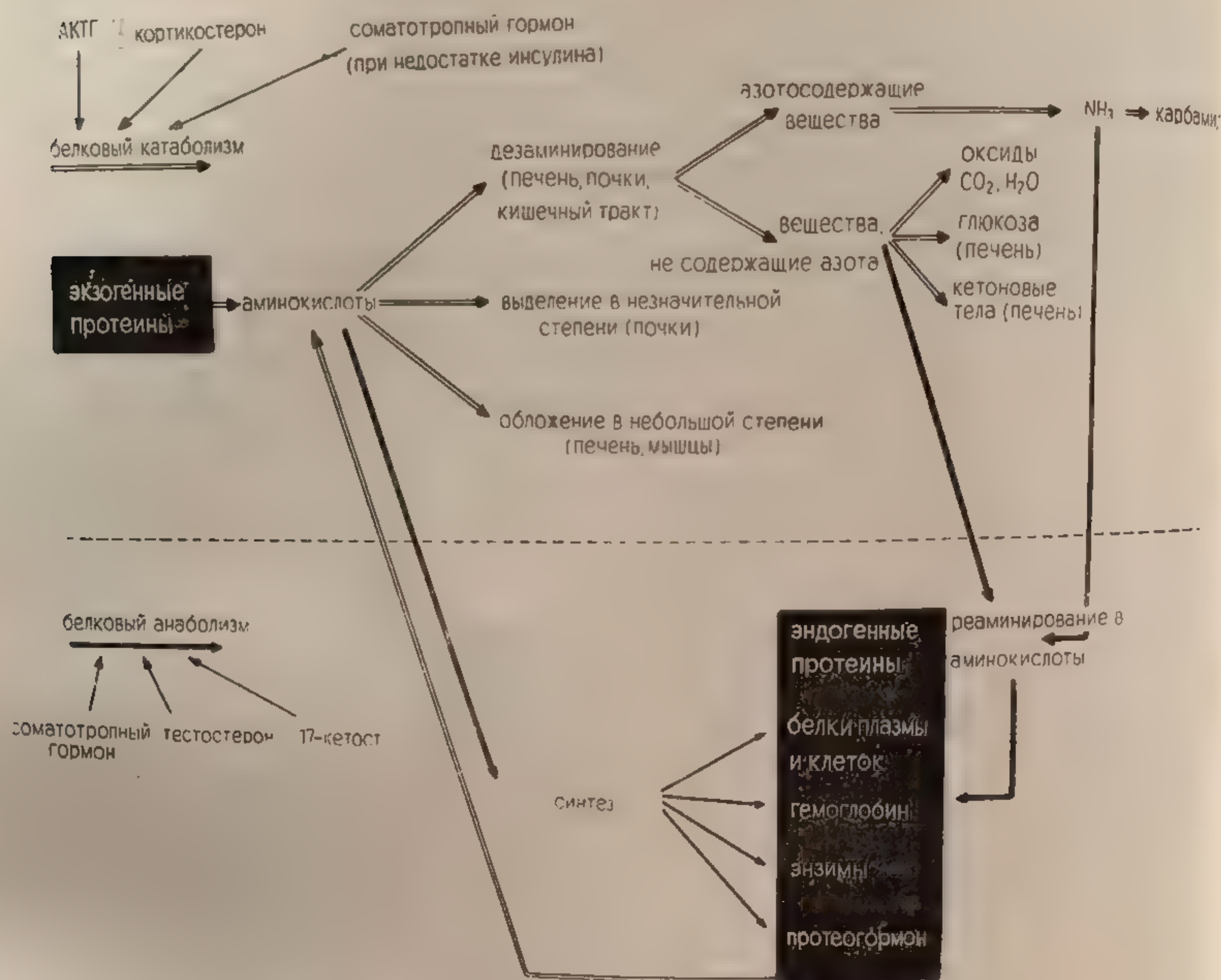


Рис. 44. Схематическое изображение белкового обмена

Исследование лимфопении и эозинопении является важным, но, по нашему мнению, несколько переоцененным диагностическим способом в изучении работы АКТГ-кортизонной системы.

Определение содержания альбумина и фибриногена в плазме не имеет значения в эндокринной диагностике.

Азотосодержащие вещества, остающиеся после осаждения белков крови, являются продуктами распада пищевых или синтезированных тканями протеинов и как таковые представляют больший интерес с точки зрения изучения нарушений белкового обмена, нежели белки плазмы.

Нормальное содержание остаточного азота в крови равняется 20—40 мг%. Остаточный азот состоит из следующих соединений: мочевины (20—35 мг%, что соответствует 9—17 мг% азота), мочевиная кислота (2—6 мг%).

креатин (2—7 мг%), креатинин (1—2 мг%), аминокислоты (выражая в азоте, 5—8 мг%, в среднем 3—5 мг%) и аммиак (выражая в азоте 0,1—0,2 мг%).

Количество остаточного азота может изменяться не только в патологических условиях, но и в физиологических. В качестве примера мы укажем на то, что при беременности содержание остаточного азота в сыворотке низкое, около 16 мг%. В последние месяцы беременности может быть низким также и содержание мочевины (5—12 мг%). После приема пищи, богатой белками, содержание аминокислот в крови увеличивается, а после введения инсулина — уменьшается.

Азотосодержащие вещества, выводимые с мочой, являются теми продуктами распада белков, которые известны нам как азотистые вещества небелковой природы (non protein nitrogen). У здорового человека белок в моче обычными способами не обнаруживается. Правильность такого утверждения не изменяется ни существованием ортостатической альбуминурии, ни возникновением альбуминурии после приема большого количества сырого яичного белка.

Количество мочевины, выделенное с мочой, колеблется в широких пределах в зависимости от содержания азота в пище.

С помощью пробы Робинсона мы определяем содержание мочевины в крови и моче.

Содержание мочевой кислоты в моче отражает обмен веществ нуклеопро-теидов и во многом зависит от содержания нуклеопро-теидов в питательном материале. Здоровый человек, находящийся на безпуриновой диете, за сутки выделяет с мочой 0,1—0,5 г мочевой кислоты. При смешанной диете здоровый человек за сутки выделяет с мочой приблизительно 0,7 г мочевой кислоты. Под влиянием АКТГ усиливается катаболизм белков, в результате чего увеличивается выделение с мочой азотосодержащих веществ. Это касается только мочевой кислоты, так как выделение, например, креатинина не изменяется под влиянием АКТГ. Одновременно с выделением мочевой кислоты увеличивается количество 11-оксистероидов и 17-кетостероидов мочи (Торн и сотр., 1947).

Креатинин образуется в организме как продукт распада креатина. Здоровый человек, находящийся на смешанной диете, за сутки выводит с мочой 0,8—2 г креатинина. Женщины выводят меньше, мужчины — больше. Клиренс креатинина соответствует степени клубочковой фильтрации и у здорового человека равняется 120 мл.

Так как степень клубочковой фильтрации во многом зависит от внепочечных факторов, в том числе и от гормональных, то различные методики клиренса необходимы нам в эндокринной диагностике, особенно если заболевание связано с нарушением работы коркового слоя надпочечников.

Здоровый человек за сутки выводит с мочой 0,5—1 г азота-аминокислоты.

Аммиак образуется в эпителиальных клетках почечных канальцев. Когда возникает необходимость удаления кислотных продуктов, организм с помощью аммиака сберегает свои щелочные ресурсы (натрия, калия, кальция, магния). За сутки выводится в среднем 0,5—1 г аммиака. Это количество увеличивается даже у здоровых людей при кетозе на почве недостатка углеводов, а также при нормальной беременности.

Об азотистом равновесии организма мы говорим в том случае, если суточное количество азота, принятого с пищей, равно его суточному выделению. Под азотистым балансом мы понимаем разницу между принятым и выделенным за сутки количеством азота. В эндокринном отношении наблюдается положительный баланс, т. е. состояние, когда организм в нормальных физиологических условиях задерживает азот у детей, находящихся в состо-

янии роста, или при беременности. Отрицательный баланс наблюдается при кормлении и в послеродовом периоде. Положительный баланс встречается при акромегалии и введении гормона роста, а также тестостерона. Отрицательный азотистый баланс встречается при болезни Кушинга, аденоме надпочечников и гипертиреозе. Если акромегалия осложняется сахарным диабетом, то азотистый баланс становится отрицательным.

Клиническое значение эндокринных изменений белкового обмена в свете лабораторных исследований крови

Азотосодержащие вещества крови могут изменяться и качественно и количественно. При патологических обстоятельствах может увеличиваться или уменьшаться количество протеинов и азотосодержащих веществ непротеинового характера в крови.

Гипопротеинемия может возникнуть по нескольким причинам. С эндокринной точки зрения важно знать, что усиленный катаболизм белков вызывает гипопротеинемия, особенно это касается случаев тиреотоксикоза и нелеченного диабета. Содержание белков крови уменьшается также при беременности и кормлении (Штраусс, 1935; Мельник, 1937) либо из-за увеличения количества воды в сыворотке, либо вследствие большой потребности зародыша в белках (отнимаются аминокислоты, нужные для синтеза собственных белков материнского организма) и отчасти из-за потери белков с молоком. Разведение сыворотки может стать причиной уменьшения содержания белков в ней. Такое явление наблюдается, например, когда больной выходит из состояния тяжелой диабетической комы, сопровождающейся обезвоживанием организма.

Все заболевания, приводящие к обезвоживанию организма, приводят вместе с тем и к гиперпротеинемии (Бинг, 1947). К числу этих заболеваний относится диабетическая кома, кризис аддисоновой болезни и все болезненные состояния, сопровождающиеся профузной рвотой и поносом. При такой гиперпротеинемии увеличение количества альбумина и глобулина сыворотки идет параллельно.

Имеются указания на то, что при зобе Хашимото увеличивается содержание глобулинов сыворотки; по нашим наблюдениям, это встречается и при недостаточности гипофиза.

Из числа азотистых веществ крови небелкового происхождения в первые шесть месяцев беременности нарастает количество мочевины. Известно, что мочевина образуется в паренхиматозных клетках печени, и поэтому вполне естественно, что ухудшение печеночной функции влечет за собой уменьшение количества мочевины крови.

При почечной недостаточности почки не в состоянии выделять с мочой азотосодержащие вещества, что совместно с усиленным распадом белков приводит к увеличению содержания мочевины крови. При всасывании большого количества белков в кишечнике может наблюдаться умеренное повышение количества белков в крови. С эндокринной точки зрения важно отметить, что аддисонova болезнь, вызывая нарушение почечной функции, приводит к увеличению содержания мочевины, вернее, остаточного азота крови. Если есть основание думать об угрожающем кризисе аддисоновой болезни, обязательно надо сделать анализ остаточного азота крови! Гиперфункция АКТГ-кортизонной системы, ТСГ-тироксинной системы и гормона роста (при

недостатке инсулина) вызывает умеренное повышение содержания остаточного азота крови благодаря усиленному катаболизму белков. В последней стадии гиперпаратиреозов иногда повышается уровень остаточного азота крови на почве ухудшения почечной функции вследствие кальцификации почечных канальцев или — что бывает реже — благодаря наличию больших камней в почечных лоханках. При острых гиперпаратиреозах сгущение крови затрудняет почечный кровоток, что, в свою очередь, влечет за собой нарушение почечной функции с повышением уровня остаточного азота крови.

Задержка азота в организме при диабетической коме обуславливается несколькими факторами: обезвоживанием организма, правильнее сказать, сгущением крови, усиленным распадом белков и уменьшением количества клубочковой фильтрации на почве интеркапиллярного гломерулосклероза.

Уровень азота-аминокислоты крови повышается при сахарном диабете и гипертиреозе, но понижается после введения гормона роста из-за усиленного строения белков.

Значение азотосодержащих веществ мочи в невроэндокринной диагностике

Альбуминурия на эндокринной почве встречается при гипертиреозах, опухолях мозга (гипоталамуса), нефропатии беременности и гиперпаратиреозах.

Изменение азотистых веществ мочи небелкового происхождения зависит отчасти от содержания азота в пище, отчасти от катаболизма и анаболизма белков. Принимая во внимание это обстоятельство, понятно, почему имеет диагностическое значение лабораторный анализ этих веществ в эндокринологии. *Количество мочевины в моче уменьшается после дачи экстрактов передней доли гипофиза и особенно гормона роста (Геблер, 1933).* Уменьшение количества азота-мочевины при диабетическом ацидозе объясняется тем, что почки для борьбы с ацидозом производят большое количество аммиака («подвижной щелочи»).

Креатинурия усиливается при сахарном диабете, гипотестостеронизме, гипертиреозе, передозировке препаратов щитовидной железы (с целью похудения), во время беременности и при недостатке углеводов.

Определение толерантности к креатину может иметь диагностическое значение при заболеваниях щитовидной железы, особенно когда определение основного обмена затруднено по какой-либо причине, например, у детей. Толерантность к креатину понижается при гипертиреозе и повышается при гипотиреозе (Торн, 1936; Уилкинс и сотр., 1941). Проба на толерантность к креатину производится следующим образом: взрослым дается через рот 1,32 или 2,64 г гидрата креатина. Детям дается меньше, соответственно их возрасту. Здоровый мужчина за сутки выделяет с мочой 20% введенного количества креатина, женщина — приблизительно 30%. В случае понижения толерантности с мочой выделяется больше креатина и, наоборот, при усилении толерантности — меньше. У детей из полученного результата надо вычесть 4,2 мг/кг веса тела креатина, ибо это количество соответствует их нормальной суточной креатинурии при условии, что из диеты исключено мясо. Все же такая диета располагает нужной калорийностью и содержит в себе по 2 г протеина на кг веса тела.

Количество аммиака в моче увеличивается при диабетическом ацидозе.

ТАБЛИЦА V

Обобщение лабораторных данных расстройства белкового обмена

Азотосодержащие вещества крови	Норм. величина	Понижение	Повышение
протеины, общий белок, из них: альбумин глобулин (псевдоглобулин) (евглобулин) А/Г фибриноген	6—8 г% 3,6—5,6 г% 1,3—3,2 г% (1,7 г%) (0,7 г%) 1,5—2,5 г% 0,2—0,6 г%	эндокринные: тиреотоксикозы сахарный диабет беременность кормление после диабетической комы неэндокринные: голодание повреждение печени потеря белков (нефриты, нефрозы, амилоидоз)	эндокринные: аддисоновый кризис диабетическая кома неэндокринные: состояние профузной рвоты и поноса острые, хронические инфекции множественная миелома саркоид Бека
остаточный азот, из него: мочевины мочевая кислота креатин креатинин аминокислоты (выражая в азоте) аммиак (выражая в азоте)	20—40 мг% 20—35 мг% 2—6 мг% 2—7 мг% 1—2 мг% 3—5 мг% 0,1—0,2 мг%	эндокринные: первые 6 месяцев беременности неэндокринные: повреждения печени (понижение содержания мочевины)	эндокринные: аддисонова болезнь гиперпитуитаризм гиперпаратиреозы гипертиреозы диабетическая кома неэндокринные: гломерулонефрит с почечной недостаточностью нефросклероз с почечной недостаточностью шок, повреждение печени закупорка мочеиспускательного канала

г) Оценка данных лабораторного исследования обмена жиров и их диагностическое значение в невроэндокринологии

Под обменом жиров мы понимаем, кроме обмена нейтральных жиров, обмен всех жировых веществ, в том числе фосфолипидов и стеролов. В эндокринологии придается большое значение обмену стеролов, т. к. в процессе обмена стеролов образуются стероидные гормоны, с одной стороны, а с другой — содержание холестерина в крови тесно связано с работой щитовидной железы. Определение уровня холестерина сыворотки является важным диагностическим способом в отношении заболеваний щитовидной железы. Количественное определение стероидных гормонов является одним из наиболее распространенных диагностических методов эндокринологии.

Если нашей целью является анализ продуктов жирового обмена, нам необходимо знать те неврогормональные факторы, которые воздействуют на обмен жиров и точки их приложения.

С диагностической точки зрения правильнее будет, если мы, как и при изложении белкового обмена, отдельно рассмотрим *липоанаболизм*, т. е. процессы строения и отложения жиров, и *липокатаболизм*, т. е. процессы распада и мобилизации жиров.

Многие данные подтверждают, что способность жировых клеток расщеплять и синтезировать жиры находится под *непосредственным нервным управлением* (Мансфельд и Мюллер, 1913; Лихвиц, 1936).

Гормоны действуют на обмен жиров в разных направлениях. На периферии принимают участие в обмене жиров следующие гормоны: *инсулин, тироксин и трийодтиронин*. Эти гормоны оказывают противоположное влияние на жировые клетки. Инсулин оказывает воздействие на внутриклеточные энзиматические системы жировых клеток, усиливая синтез жиров, и одновременно с этим способствует связыванию воды (*липоанаболическое действие*). Гормон щитовидной железы вызывает липолиз и мобилизацию воды (*липокатаболическое действие*).

Мобилизация жиров из жировых депо и их поступление в печень находится под многократной гормональной регуляцией. Кажется, что с этой точки зрения наиболее важным следует считать кетогенный гормон передней доли гипофиза (Анзельмино, 1931). Под воздействием кетогенного гормона возникает ожирение печени. Применение меченных жиров дало возможность установить, что печеночные жиры происходят из жировых депо (Штеттен и сотр., 1944). Верзар и его школа, а также МэкКей (1937) считают, что кетогенная фракция экстрактов передней доли гипофиза проявляет свое влияние посредством коры надпочечников. Кетогенная фракция усиливает процессы отложения жиров в печени. На периферии она усиливает процессы мобилизации жиров.

Передняя и задняя доля гипофиза с точки зрения воздействия на жировой обмен являются антагонистами. В то время как передняя доля оказывает *липоанаболическое* влияние, задняя доля проявляет *липокатаболическое* действие (липоитрин; Раб, 1933).

Ожирение печени может быть вызвано и большими дозами половых гормонов.

Подчеркиваем важнейшую роль поджелудочной железы в обмене жиров. Секрет внешнесекреторной части поджелудочной железы, липаза, участвует в процессах переваривания жиров. О липоанаболическом влиянии инсулина, инкрета бета-клеток внутрисекреторной части поджелудочной железы, уже было сказано выше. Драгстедт и сотр. (1936) из островков поджелудочной железы изолировали вещество, обладающее выраженным липокатаболическим действием (липокаик = сжигающий жир). Это вещество — по их мнению — образуется в альфа-клетках.

Часть фосфолипидов, имея в составе своих молекул холин, является т. н. *липотропными веществами* (задерживающими ожирение печени, липолитическими веществами), играющими значительную роль в жировом обмене.

Значение обмена холестерина объясняется его теснейшей связью со стероидами организма: половыми гормонами, гормоном коры надпочечников, витамином D, желчными кислотами и т. п., являющимися важными для организма. Возможно, что холестерин принимает участие в синтезе этих

веществ. Связь холестерина с корковым слоем надпочечников доказана тем, что после введения АКТГ уменьшается количество холестерина в корковом слое надпочечников крыс.

После приема через рот холестерин всасывается при наличии жира или желчных кислот. Организм содержит холестерин в свободном и этерифицированном состоянии. В организме холестерин образуется из ацетатов (Блох и сотр., 1945). Процессы синтеза и распада в тканях совершаются непрерывно (Шёнхеймер и сотр., 1933).

Определение холестерина с диагностической точки зрения имеет большое значение в распознавании заболеваний щитовидной железы. Нормальный уровень холестерина крови равняется 130—240 мг%.

Количество общего липоида плазмы (нейтральные жиры, жирные кислоты, фосфолипиды и холестерин) равняется — при смешанной диете — 400—1400 мг% натошак (Пейдж, 1935). Концентрация нейтральных жиров плазмы равна 0—370 мг%. В красных кровяных тельцах нейтральных жиров содержится больше, чем в плазме. У детей, как правило, мы встречаем более низкие показатели. Жирные кислоты распределяются равномерно и в плазме и в эритроцитах. Их количество колеблется в пределах от 190 до 450 мг%.

По данным Бойда, получаются следующие показатели содержания липоидов в плазме:

Общий липоид	530 мг% ± 74
Нейтральные жиры	142 „ ± 60
Общие жирные кислоты	316 „ ± 85
Общий холестерин	152 „ ± 24
Комбинированный холестерин (эфиры холестерина)	106 „ ± 25
Свободный холестерин	46 „ ± 8
Фосфолипиды	165 „ ± 28

Часть липоидов крови находится в соединении с белками плазмы (липопротеины). Фосфолипиды и холестерин в соотношении 1:1 входят в состав альфа₁-липопротеинов. Соотношение фосфолипидов и холестерина равняется 2,5:1 в составе бета-липопротеинов.

Содержание нейтральных жиров и жирных кислот возрастает при гипотиреозах, сахарном диабете, нормальной беременности, во время кормления и при различных заболеваниях кровотворной системы, нефрозах, нефритах, а кроме того под влиянием печеночных ядов. Из вышеприведенной таблицы Бойда видно, что уровень общего холестерина колеблется меньше, чем уровень общих липоидов, нейтральных жиров или жирных кислот. Если еще прибавить то, что уровень холестерина всегда повышается при заболеваниях, сопровождающихся повышением уровня жиров крови, и вспомнить, что определение холестерина не представляет никаких трудностей, то вполне естественно, что эндокринная диагностика ограничивается почти исключительно одним лишь определением концентрации холестерина в крови.

Концентрация фосфолипидов крови натошак, выраженная в фосфоре, равняется 2,5—14,5 мг% в плазме и 12—15 мг% в эритроцитах. Уровень фосфолипидов обычно при беременности повышается на 25%. При кормлении наблюдается еще более сильное повышение. При тяжелых формах сахарного диабета, уровень фосфолипидов возрастает иногда до 500%. После нормализации углеводного обмена введением инсулина уровень фосфолипидов крови возвращается к норме. Повышенный уровень фосфли-

поидов крови находит себе объяснение: 1. в истощении углеводных депо и несовершенной утилизации углеводов, влекущей за собой усиленное сгорание жиров, 2. в неудовлетворительной упитанности, 3. в часто наблюдаемой гемоконцентрации. *Повышенная концентрация фосфолипидов плазмы обнаруживается и при гипотиреозах.* То же самое наблюдается при эпилепсии, желтой атрофии печени, сифилисе, авитаминозе комплекса витамина В и болезни Ниман—Пика. *Пониженный уровень фосфолипидов плазмы встречается при гипертиреозах, а также при обострениях злокачественной анемии, идиопатической гипохромной анемии и острых лихорадочных состояниях.*

Диагностическое значение холестерина крови

Повышенный уровень холестерина крови наблюдается при следующих эндокринных заболеваниях:

1. При микседеме, где уровень холестерина крови нередко превышает 600 мг%. Причиной гиперхолестеринемии при гипотиреозах является гипер-

ТАБЛИЦА VI
Обобщение лабораторных данных расстройства жирового обмена

Липоидные вещества плазмы	Норм. величина	Понижение	Повышение
содержание общего липоида	400—1400 мг		нейтральные жиры и жир
конц. нейтральных жиров	0—370 мг%		эндокринные:
жирные кислоты	190—450 мг%		гипотиреозы
общий холестерин	130—240 мг%		сахарный диабет
эфиры холестерина	106 мг% \pm 25%		нормальная беременность
свободный холестерин	46 мг% \pm 8%		кормление
фосфолипиды	165 мг% \pm 28%		неэндокринные: заболевания кровото- творной системы нефриты, нефрозы под влиянием печеноч- ных ядов
		общий холестерин	общий холестерин
		эндокринные:	эндокринные:
		гипертиреозы при диабете, терми- нально	микседема сахарный диабет
		неэндокринные:	неэндокринные:
		терминально при раз- личных заболева- ниях	нефрозы; эфирный наркоз; механиче- ская и умеренная желтуха первичный эссенци- альный ксантоматоз гипертрофический остеоартрит псориаз; старческая катаракта; «coeliac disease»

функция передней доли гипофиза, возникающая в ответ на понижение деятельности щитовидной железы. Доказательством этому положению служит то, что если у подопытного животного одновременно удаляются и щитовидная железа и гипофиз, то наблюдается повышение уровня холестерина крови. После введения препаратов щитовидной железы уровень холестерина крови снова нормализуется. К сожалению у детей, где определение холестерина имело бы особо важное значение, его уровень при гипотиреозах обнаруживает большие колебания. Определением уровня холестерина крови можно надежно контролировать успех лечения препаратами щитовидной железы (Уилкинс и сотр., 1941).

2. При сахарном диабете уровень холестерина плазмы идет приблизительно параллельно с гиперлипемией, вместе с которой хорошо отражает степень диабета (Рабинович и сотр., 1935). При диабетической коме встречается всегда повышенный уровень холестерина крови. Диабет детского возраста редко сопровождается повышением уровня холестерина.

Патомеханизм гиперхолестеринемии при сахарном диабете еще до сих пор не раскрыт. Отдельные авторы высказывают мнение, что при сахарном диабете расстройство жирового обмена в этом играет незначительную роль, и главную роль они отводят тому, что липоиды при диабете якобы находятся большей частью в крови (Петерс и сотр., 1931). Более правдоподобным следует считать утверждение о том, что при сахарном диабете усиливается синтез липоидов и это вместе с нередко встречающейся гемоконцентрацией приводит к гиперлипемии и, параллельно с ней, к гиперхолестеринемии.

При далеко зашедшей форме сахарного диабета уровень холестерина крови может быть совсем низким.

3. При болезни Кушинга тоже наблюдается повышенный уровень холестерина.

Причина гиперхолестеринемии при нефрозах, несмотря на различные гипотезы, еще до сих пор неизвестна. Не может быть случайным совпадением уменьшение основного обмена при двух заболеваниях: микседеме и нефрозе, сопровождающихся гиперхолестеринемией. С большей вероятностью можно сказать, что гормон щитовидной железы, находящийся в соединении с белками, выводится с мочой вместе с другими белковыми веществами.

Из эндокринных заболеваний гипохолестеринемией сопровождается гипертиреоз (Харкстал, 1933). Чем более повышен основной обмен, тем более низким является уровень холестерина в сыворотке. При базедовой болезни обнаруживается более низкий уровень холестерина, чем при токсической аденоме. Особенно низкий уровень холестерина встречается при тиреотоксическом кризисе (около 60 мг%). Если лечить больных гипертиреозом либо препаратами йода или производными тиомочевины, либо оперативным вмешательством, при выздоровлении всегда отмечается повышение основного обмена и одновременно с этим нарастает уровень холестерина в сыворотке. Во всяком случае, определение холестерина является обязательным способом в диагностике заболеваний щитовидной железы. Диагностическое значение определения уровня холестерина не уменьшается даже от того, что как раз при смешанных случаях оно дает не вполне надежные результаты.

Из числа незндокринных заболеваний гипохолестеринемия обнаруживается при злокачественном малокровии, гемолитической анемии, тяжелой гипохромной анемии (за исключением апластических или анемий на почве острых кровотечений). Для всех них характерным является то, что одновременно с гипохолестеринемией увеличивается со-

держание нейтральных жиров крови. Понижается уровень холестерина, особенно его этерифицированной фракции, при гепатоцеллюлярной желтухе. То же самое наблюдается при острых инфекционных заболеваниях и туберкулезе. Припадки эпилепсии и артриты иногда могут сопровождаться низким уровнем холестерина крови.

Значение качественного и количественного определения гормонов в невроэндокринологии

Распознавание гормонов основывается на их действиях, оказываемых на различные органы и ткани. Действие гормонов является специфическим не только в отношении человеческого организма, но один и тот же гормон проявляет приблизительно одинаковое действие у различных, иногда у отдаленных видов животных. Тироксин усиливает окислительную способность клеток не только у людей, но и у морских свинок. То же самое наблюдается и в клеточных культурах. Помимо такого рода влияния, тироксин, например, усиливает метаморфоз лягушек.

На рисунке 1 представлена схема гормонального транспорта. Часть гормонов, поступающих в кровообращение и лимфоток, выводится с мочой в неизмененном или в измененном виде. Часть гормонов может перейти в спинномозговую жидкость.

Итак, для проведения количественного и качественного анализа гормонов мы располагаем четырьмя источниками исследуемого материала: спинномозговой жидкостью, лимфой, кровью и мочой. Определение гормонов в лимфе не имеет никакого диагностического значения по той простой причине, что брать лимфу для анализа невозможно. В спинномозговой жидкости в основном мы определяем гормоны задней доли гипофиза и в некоторых случаях — хориогонадотропин. Определение большинства гормонов производится в крови или моче.

Мы различаем две большие группы гормонов: *высокомолекулярные гормоны белковой природы и гормоны с меньшим молекулярным весом*. К первой группе главным образом относятся гормоны гипофиза, ко второй группе — гормоны со стерановым кольцом, половые гормоны и гормоны коркового слоя надпочечников. Эти последние гормоны, будучи более простыми химическими соединениями, легко доступны для химического анализа, в то время как определение большинства гормонов производится с помощью т. н. *биологических методов* (например, протеогормоны). *Сущность биологических проб состоит в том, что определение гормона основывается на изучении действия гормона, гормоналосодержащего материала или препаратов гормона на организм подопытного животного (реже растения)*. Так как степень выраженности гормонального действия до известной степени пропорциональна концентрации гормона в исследуемом материале, то естественно, что выраженность действия отражает концентрацию гормона. Здесь же мы сталкиваемся с первым затруднением: оценка гормонального воздействия при биологических пробах весьма ненадежна, особенно в случае диагностических исследований. Решить вопрос, какова степень кровонаполнения яичника у мышей или какова высота эпителия, выстилающего стенки ацинусов щитовидной железы, чрезвычайно трудно, ибо во многом зависит от опытности и субъективных суждений исследующего. Возможность «количественного» измерения эффекта имеется и при биологических пробах: можно измерить вес матки, семенного

пузыря подопытного животного (объекта исследования) или можно вычислить кривую ядерной вариации клеток щитовидной железы. Все это, конечно, несколько не изменяет тот факт, что *большинство биологических проб дает лишь семиквантитативные результаты*. С другой стороны, однако, этим не уменьшается диагностическая ценность этих проб. Критический подход при оценке проб оказывает неоценимую помощь в эндокринной диагностике.

Кроме упомянутого субъективного подхода при оценке этих проб, есть еще и другие причины, заставляющие нас критически оценивать результаты биологических проб. Чувствительность подопытных животных к действию одного и того же гормона колеблется в широких пределах. Большое число подопытных животных уменьшает возможность ошибки, связанной с индивидуальными различиями чувствительности животных в отношении гормонального воздействия, но такая мера увеличивает и расходы. При оценке результатов определения гормонального зеркала, проведенного на небольшом количестве подопытных животных, всегда надо быть очень осторожным. Снижается возможность ошибки на почве различной чувствительности подопытных животных, если биологическое определение проводится на большом количестве животных одного штамма.

Специфичность гормонального воздействия не подлежит сомнению, все же эта специфичность действия по-разному проявляется на различно реагирующих органах. Биологические пробы воспроизводят отдельные виды гормонального действия, что позволяет провести исследование одного и того же гормона с помощью различных биологических проб. Гормон, стимулирующий созревание фолликулов, соответственно своему названию, стимулирует созревание фолликулов. Но, кроме этого, после введения соответствующего количества гормона у половонезрелых мышей наблюдается открытие влагалища и увеличение матки. Все эти явления могут быть использованы для биологического определения гормона. Результаты такого рода определения гормонов выражаются в т. н. *биологических единицах*. Но определение биологических единиц не может удовлетворить ни практикующего врача, стремящегося к точному диагнозу с целью правильного лечения, ни научного работника. *Биологическая единица, по нашему мнению, является выражением не точности, прикрытой цифрами, полученными в результате строго определенных, но субъективно избранных условий эксперимента*. Помимо прочего, результат эксперимента, например, во многом зависит от того, в каких разовых дозах и через какой промежуток времени вводится подопытным животным гормон, концентрированный в предписанном количестве мочи. В настоящее время мы еще не располагаем точным способом количественного определения протеогормонов. Это касается всех гормонов, не полученных до сих пор в чистом виде. Изолированные, очищенные и скорее еще кристаллические препараты гормонов, т. н. стандарты, давали возможность сравнивать эффект при биологических пробах с эффектом определенного количества стандарта. Таким образом, мы дошли до понятия *международных единиц* (internationalis unitas: I. U.), позволяющих выразить количество гормона в миллиграммах (мг) или гаммах (γ). Применение международных единиц в эндокринологии явилось, с одной стороны, большим шагом вперед в познании протеогормонов и, с другой стороны, оно создало более прочную основу нашей диагностики и облегчило проведение рациональной терапии. В то время как сравнение биологических единиц одного и того же гормона является весьма трудным, сравнение данных, выраженных в международных единицах, очень легко.

Несмотря на то, что имеются в виду, например, Р. все же желательны гормоны в стероидными стероидной группой. Стероиды соединений группы ОН действуют только в репродуктивной надпочечников широко при частичной не находит друг от способов сч вопроса. Ра в настоящее чических мето анализиров дов, одновременно является, о способ ник Какие т чественного от нескольких специфическим, т. е. вы Идеальный ратории и 2. Способ достых способ указать на ного операт должен быть ных животных не годятся придется ра нала лабора Принимая определен ийти во вре Лаборат более или м или сам бо андрогенны ния клинич

Несмотря на то, что с точки зрения диагностической достоверности имеются вполне надежные биологические пробы (проба Ашхейм—Цондека, например, решает вопрос наличия беременности почти с 100% точностью), все же желательно было бы провести анализ и количественное определение гормонов в крови или моче исследуемого химическим путем. В связи с некоторыми стероидными гормонами эта задача ныне уже решена.

Стероиды коркового слоя надпочечников, благодаря общей для всех них атомной группе, дают общую *цветную реакцию*. Биологическое действие этих соединений зависит, например, от того, имеется ли у 11-го углеродного атома группа ОН или нет. Стероиды, не имеющие в своем составе такой группы, действуют большей частью на минеральный обмен. Пока задача заключается только в решении вопроса относительно того, гиперфункционирует ли кора надпочечников или нет, химические способы вполне удовлетворяют нас и широко применяются в диагностике. Но когда встает вопрос о возможности частичной гиперфункции коры надпочечников, тогда уже химический способ не находит применения. С помощью биологических проб можно легко отделить друг от друга эти два типа соединений, но большой неудачей химических способов считалось бы, если бы они могли ответить только на часть заданного вопроса. Разъединение корковых стероидов (да и других стероидов также) в настоящее время осуществляется с помощью химических и физико-химических методов. Способ хроматографического фракционирования позволяет анализировать и провести количественное определение нескольких стероидов, одновременно присутствующих в исследуемом материале. Этот способ является, однако, сложным и продолжительным во времени. Диагностический способ никогда не должен занимать много времени.

Какие требования мы должны предъявить к идеальному способу количественного определения гормонов? 1. Точность. Точность способа зависит от нескольких факторов: точным можно считать тот способ, который является специфическим, т. е. обнаруживает только нужное вещество; чувствительным, т. е. выявляет сравнительно небольшие количества изученного гормона. Идеальный способ должен быть легко повторимым в условиях любой лаборатории и не должен давать больших колебаний полученных результатов. 2. Способ должен быть простым. Возможность ошибки всегда меньше у простых способов, чем у сложных. 3. Способ должен быть быстрым. Достаточно указать на внематочную беременность, где от быстрого диагноза и немедленного оперативного вмешательства зависит иногда жизнь больной. 4. Способ должен быть дешевым. Способы, требующие большого количества подопытных животных, сложной аппаратуры, специальной подготовки персонала, не годятся для клинического применения. 5. Наконец, материал с которым придется работать, не должен быть вредным для исследующего врача и персонала лаборатории (Сегаловф, 1953; Арчибалд, 1953, 1954).

Принимая во внимание эти требования, ясно, что в отношении способов определения гормонов мы часто делаем уступки, но они никогда не должны идти во вред точности способа.

Лабораторный анализ начинается не в лаборатории, а всегда у койки больных. Ошибаться может врач или ассистент лаборатории при проведении более или менее сложного анализа, но может ошибаться медицинская сестра или сам больной, например, при небрежном собирании мочи. Определение андрогенных 17-кетостероидов дает вполне оценимые результаты с точки зрения клинических требований при болезни Кушинга и кортикогенитальном

синдроме. По нашему мнению, основанному на опыте, там, где данные анализа не совпали с клинической картиной и эти данные были низкими, ошибка всегда была в неправильном собирании мочи.

Часто возникают мнения, утверждающие, что способы определения гормонов не стоят обращенного на них труда и денежных расходов. С таким утверждением согласиться нельзя. На основании клинической картины можно поставить диагноз гипогонадизма, но успокоиться на этом нельзя, ибо мы обязаны дифференцировать первичный гипогонадизм от вторичного, т. к. лечение этих двух форм отличается коренным образом. Легко можно дифференцировать эти две формы с помощью определения содержания фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) мочи. Количество ФСГ в моче увеличивается при первичной гонадальной гипофункции и, наоборот, при гипогонадном гипогонадизме ФСГ в моче не обнаруживается. Среди различных расстройств менструального цикла в настоящее время мы можем различить уже расстройства, связанные с нарушением образования эстрина или прогестерона; необходимо, чтобы лечение основывалось на «гормональном диагнозе».

При оценке данных определения гормонов в связи с расстройством менструального цикла всегда надо обращать особое внимание на то, в какой именно фазе цикла было проведено исследование, так как секреция половых гормонов совершается циклически. Повышенное содержание гормона может считаться нормальным в определенное время цикла, а на другой день оно уже является патологическим.

Несмотря на то, что современная эндокринология не может обойтись без помощи химического и биологического определения гормонов, надо еще раз подчеркнуть, что лабораторные исследования только дополняют, но никогда не заменяют тщательно собранный анамнез и основательное физикальное обследование больного.

Теоретические основы выявления гонадотропных-гонадальных гормонов и оценка результатов

В передней доле гипофиза образуются три гонадотропных гормона, действующих на гонады. Из этих гормонов ФСГ стимулирует созревание фолликулов у женщин и вызывает сперматогенез у мужчин (гаметокинетический гормон, фолликулостимулирующий гормон = ФСГ, тилакентрин). Другой гонадотропный гормон, т. н. ЛГ вызывает превращение Граафова пузырька в желтое тело (лютеинизирующий гормон, метакентрин). У мужчин этим гормоном стимулируется отделение андрогенных стероидов яичками. Собственно говоря, этот гормон у обоих полов стимулирует интерстициальные клетки гонад (гормон, стимулирующий интерстициальные клетки, ИКСГ; *Феволд* и сотр., 1931). Этот гормон участвует еще и в выработке эстрина, собственного гормона созревших фолликулов. По данным новейших электрофоретических исследований *Ригаса* и сотр. (1958), оказалось, что эти гормоны являются по своему характеру либо белковыми, либо они находятся в соединении с белками.

В то время как бисексуальный характер двух вышеупомянутых гормонов нам известен, нам ничего не известно относительно действия третьего гонадотропного гормона у мужчин. Под влиянием этого гормона желтое тело у женщин отделяет свой собственный гормон, прогестерон (лютеотропный

гормон, ЛТГ). Между прочим, лютеотропный гормон идентичен с пролактином и вместе с эстрином и прогестероном принимает участие в набухании грудной железы и побуждении отделения молока.

Кроме гонадотропных гормонов гипофиза, нам известны еще два вещества с гонадотропным действием, вырабатываемые плацентой (Ашхейм и Цондек, 1927): хориогонадотропный гормон (human chorion-gonadotropin, HCG) почти исключительно лютеинизирующего действия, но все же отличающийся от лютеинизирующего гормона многими собственными свойствами (только сходен с ним: anterior pituitary-like hormone, APL). Цондек (1930) и одновременно с ним Коул и сотр. (1930) обнаружили в сыворотке беременной кобылы вещество, обладающее гонадотропным действием (pregnant mare serum gonadotropin, PMSG). Это вещество, помимо лютеинизирующего действия, оказывает еще гаметокINETическое влияние. В то время как последнее большей частью имеет лечебное значение, значение хориогонадотропина кроме лечебного эффекта состоит еще в том, что его определение является основой одной из важнейших биологических проб, пробы Ашхейм—Цондека и вообще реакций на беременность.

Фолликулостимулирующий гормон (ФСГ)

Способы обнаружения фолликулостимулирующего гормона основаны на том, что под влиянием действия гормона, направленного на гранулезные клетки, примордиальные фолликулы созревают и превращаются в Граафовы пузырьки, т. е. животные до того половонезрелые становятся половозрелыми. Созревание сопровождается различными явлениями: открывается влагалище, увеличивается вес яичника и маточных рогов; маточные рога становятся отечными и заполняются стекловидным, прозрачным секретом, утолщается слизистая оболочка стенки влагалища, она под микроскопом обнаруживает признаки стадии течки; на влагалищном мазке видны отторгнувшиеся обрывки ороговевающей слизистой оболочки. Для пробы применяются инфантильные мыши и крысы. Под «мышинной» или «крысиной единицей» при пробе Ашхейм—Цондека (не при реакции на беременность) мы понимаем наименьшее количество гормона, которое после введения исследуемого материала в течение 36 часов, распределенного на 6 одинаковых доз, вызывает полное созревание фолликулов и вторично течку в течение 100 часов, считая от начала инъекций. Условием оценки наступления течки является отсутствие эстрина в исследуемом материале (в клинических анализах это всегда моча), в чем можно убедиться с помощью отдельной пробы или экстракцией фолликулярного гормона из мочи до начала анализа. Нами обычно применяется данная проба, дающая более достоверные результаты, если созревание фолликулов контролируется под микроскопом. Действие фолликулостимулирующего гормона (реакция передней доли гипофиза $I = \text{РПДГ} - I$) легко обнаруживается и макроскопически. Отдельные авторы считают, что крысы являются более чувствительными к действию фолликулостимулирующего гормона, чем мыши. В литературе имеются довольно разноречивые данные относительно цифровых взаимоотношений мышинных и крысиных единиц. По данным Цондека (1928), одна крысиная единица (К. Е.) ФСГ = 1/5 мышинной единицы (М. Е.); по Хамбургеру, 1 К. Е. = 2 М. Е.

В Америке большей частью применяется методика, разработанная Клинефелтером и сотр. (1943), при которой в качестве теста используется

измерение увеличения веса матки у незрелой мыши. Результаты выражаются в мышино-маточных единицах/24 ч. Якобы этот способ отличается большой чувствительностью и дает положительные результаты в большинстве случаев исследования мочи.

Имея в виду сравнительно небольшую концентрацию фолликулостимулирующего гормона мочи и, далее, что подопытные животные плохо переносят введение больших количеств мочи в одной инъекции, естественно, возникла потребность разработки различных способов концентрирования мочи. Растворяя, вернее разбавляя концентрат в различных количествах растворителя, мы получаем возможность определить количество ФСГ в биологических, крысиных или мышинных, единицах. Эти способы т. н. титрования, собственно говоря, дают только полуколичественные результаты. Вместо этих способов можно воспользоваться другими, более простыми способами.

Чиллаг (1954) предлагает следующий способ: инфантильные крысы сравнительно хорошо переносят введение около 7,5 мл мочи, как общего количества, и 1,5 мл, как разовую дозу. 7,5 мл нативной мочи вводится животным пятью равными порциями, в течение 2 1/2 дней. На пятый день животные вскрываются. Со стороны матки, влагалища и яичника видны макроскопические изменения, пропорциональные концентрации фолликулостимулирующего гормона в моче. Сравнивая этот способ с результатами «точного» титрования гормонов концентрированной мочи, мы сможем составить следующую эмпирическую шкалу: 1-я степень: начинающееся набухание маточных рогов и открывание влагалища. Эти изменения соответствуют приблизительно 30 крысиным единицам (К. Е.); 2-я степень: полная маточная реакция, утолщенные, отечно-прозрачные маточные рога. Эти изменения соответствуют 60 К. Е.; 3-я степень: выраженное увеличение и кровонаполнение яичников, во влагалище отмечается отделяемое. Эти изменения соответствуют 90 К. Е.; 4-я степень: выраженное, обнаруживаемое невооруженным глазом созревание фолликулов. В этом случае в моче имеется 133 К. Е. фолликулостимулирующего гормона. При оценке данного способа, кроме созревания фолликулов, принимаются во внимание и изменения со стороны матки и влагалища, т. е. эффект эстрина, поэтому важно, чтобы моча была свободна от эстрина, что является необходимым критерием пробы.

Этим способом, предложенным Чиллагом, пользовались и мы, убедившись в его диагностической ценности.

Определение фолликулостимулирующего гормона крови имеет больше научное, нежели диагностическое значение.

Секреция гонадотропного гормона меняется с возрастом и зависит от пола. Секреция гонадотропного гормона у девочек в первые годы жизни очень незначительная. По данным Катцманна и Дуази (1934), суточное выделение у девочек до полового созревания меньше чем 2,4—3,7 К. Е. По данным Хоффманна (1953), выделение еще меньше и за сутки не достигает 1 К. Е. После 12 лет жизни выделение ФСГ увеличивается у девушек в несколько раз по сравнению с предыдущими данными. После достижения половой зрелости выделение ФСГ и его содержание в крови, до того равномерные, показывают периодические колебания у женщин, в то время как у мужчин впрямь остаются равномерными. В результате взаимодействия передней доли гипофиза и яичников наблюдается колебание уровня фолликулостимулирующего гормона в крови и моче. Такое взаимодействие осуществляется отчасти нервным путем.

Максимальная концентрация у женщин с менструальным циклом на 9-й день менструации. В моче Курцрока и со временем цикла. Максимальная концентрация падает на время максимальной концентрации. Отметим, что концентрация фолликулостимулирующего гормона в моче составляет 30 К. Е.

Рис. 45. Уровни фолликулостимулирующего гормона в моче в течение менструального цикла.

Абсцисса показывает величину фолликулостимулирующего гормона в моче.

Содержание фолликулостимулирующего гормона в крови. Суточное выделение фолликулостимулирующего гормона в крови у мужчин и женщин. В климатическом периоде жизни фолликулостимулирующего гормона в крови.

Максимальное содержание фолликулостимулирующего гормона в крови у женщин с нормальным менструальным циклом равняется 25 К. Е./литр на 9-й день от начала менструации (рис. 45). Франк и сотр. (1931) обнаружили в моче на 11-й и 14-й день приблизительно 17 К. Е. гормона. Курцрок и сотр. (1934) и Франк и сотр. (1935) могли обнаружить в моче во время цикла от 2 до 25 К. Е./литр фолликулостимулирующего гормона.

Максимальное содержание фолликулостимулирующего гормона в моче падает на время овуляции; в крови за 4—5 дней до этого срока отмечается максимальное количество гормона. Из практических соображений следует отметить, что, за исключением периода овуляции, выделение фолликулостимулирующего гормона во время нормального женского цикла никогда не достигает 30 К. Е./литр.

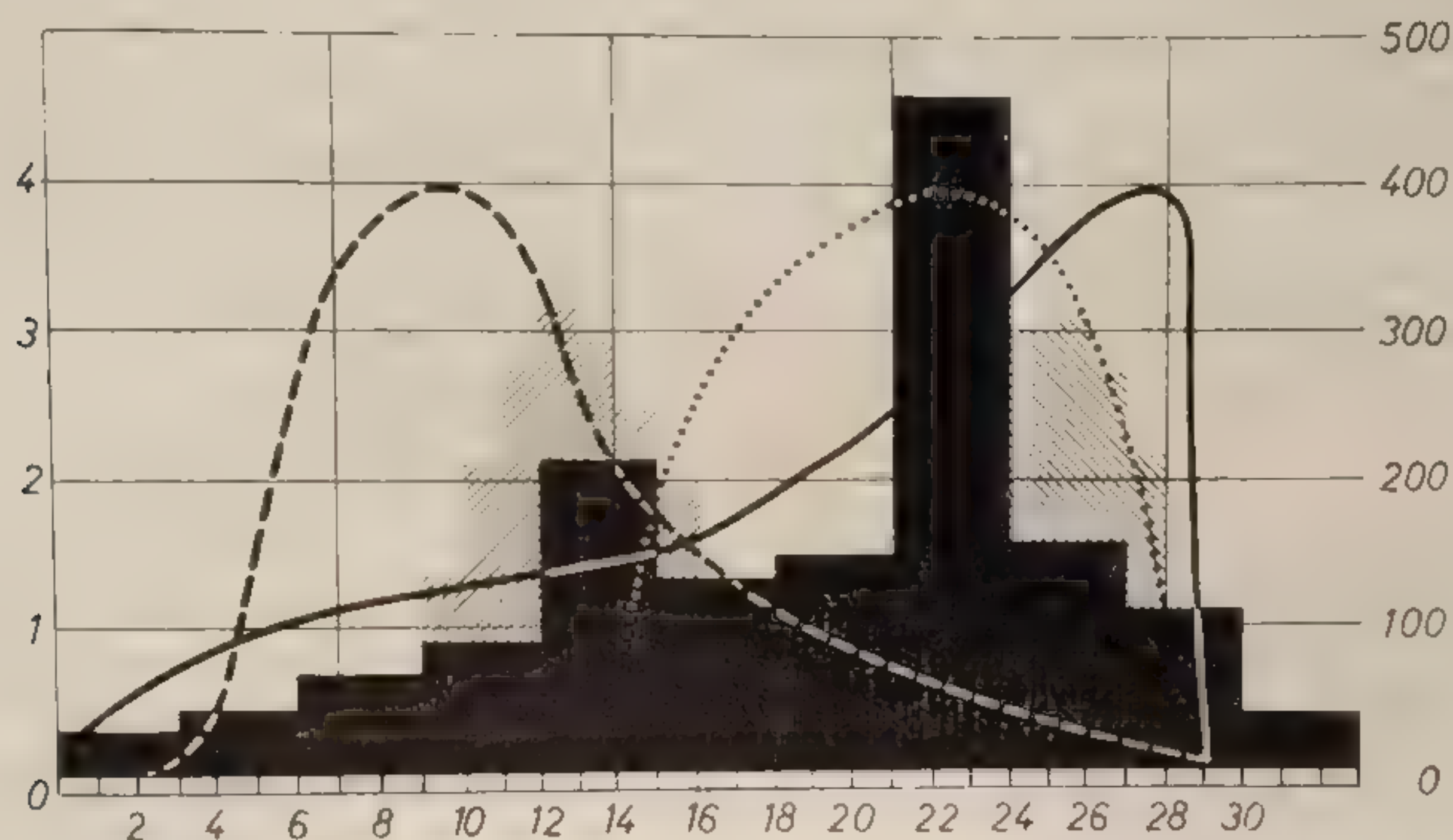


Рис. 45. Уровень половых гормонов крови и мочи у женщин с нормальным менструальным циклом в различные периоды цикла (по Франку). Кривые соответствуют содержанию гормонов в крови, столбы — содержанию гормонов в моче

— эстрогены
 - - - - - ФСГ
 прогестерон

■ выделение эстрогенов
 □ выделение ФСГ
 ▨ выделение прегнандиола

Абсцисса показывает дни. Цифры, расположенные по левой стороне ординаты, представляют собой величины фолликулостимулирующего гормона: выше 2 1/2 является положительным, ниже 2 1/2 является отрицательным (меньше чем 1 М. Е. в 40 мл крови). Цифры по правой стороне ординаты соответствуют выделению эстрогена в мышинных единицах для трехдневной порции мочи. Выделение эстрогенов за период цикла равняется 1500 М. Е.

Содержание фолликулостимулирующего гормона мочи в климактерическом периоде и спустя еще годы после менопаузы равняется приблизительно 200 К. Е. у 50% женщин. Содержание фолликулостимулирующего гормона крови находится приблизительно на этом же уровне (Флуманн, 1929; Цондек, 1935).

Суточное выделение фолликулостимулирующего гормона у взрослого мужчины соответствует приблизительно от 4 до 19 М. Е. (Катцманн и сотр., 1934). В климактерическом периоде у мужчин может усиливаться выделение фолликулостимулирующего гормона.

Лютеинизирующий гормон (ЛГ)

Под влиянием лютеинизирующего гормона (ЛГ) созревшие фолликулы превращаются в желтое тело. Данное явление лежит в основе способа, предложенного *Эвансом* (1929) для выявления гормона. I К. Е. гормона — по этому способу — соответствует тому количеству его, которое у 5 из 10 крыс вызывает образование желтого тела в течение 100 часов. Сущность способа *Феволда* (1939) заключается в следующем: измеряется изменение веса яичников у инфантильных крыс после введения исследуемого на наличие лютеинизирующего гормона вещества. Крысы еще до введения исследуемого материала получают фолликулярный гормон. Другой способ изучает количество исследуемого материала, восстанавливающего интерстициальные ткани яичника у гипопизэктомированных крыс и степень восстановления (*Симпсон и сотр.*, 1943).

Из новейших способов здесь уместно указать на способ, разработанный *Грипом* и сотрудниками (1942). Способ в качестве тест-объекта использует увеличение вентральной доли предстательной железы у гипопизэктомированных крыс под влиянием дачи лютеинизирующего гормона. Эта проба считается специфической в отношении лютеинизирующего гормона, и якобы фолликулостимулирующий гормон не влияет на результат пробы. Способ этот с целью клинического применения был модифицирован *МэкАртуром* (1952).

Новый способ предлагают *Теймор* и сотр. (1952). Сущность способа состоит в измерении приема радиоактивного фосфора вентральной частью предстательной железы. *Шаффенбург* и сотр. (1951) предлагают определять содержание кислой фосфатазы в предстательной железе гипопизэктомированных крыс.

Салмон и сотр. обнаружили лютеинизирующий эффект крови на 9-й—12-й день нормального цикла (1935). Наличие лютеинизирующего гормона в моче у женщин с нормальной менструацией было доказано *МэкАртуром* в двух периодах цикла: в период овуляции и непосредственно перед менструацией. В климактерическом периоде — по его данным — женщины выделяют усиленно не только фолликулостимулирующий гормон, но и лютеинизирующий гормон. По данным работ *МэкАртура* и его сотрудников (1958), в предпубертатном периоде обнаруживаются лишь следы гормона, стимулирующего интерстициальные клетки. У вышеупомянутых женщин выделение этого гормона одинаково как в фолликулярной, так и в лютеальной фазах; в середине промежутка между менструациями секреция, однако, усиливается. Наиболее высокие показатели встречаются в климактерическом периоде. Выделение гормона, стимулирующего интерстициальные клетки у мужчин, превосходит его выделение у женщин, за исключением того периода, который совпадает с серединой цикла.

Несмотря на то, что хориогонадотропин во многом отличается от лютеинизирующего гормона, по своему действию он близок с ним. Хориогонадотропин вырабатывается ворсинками наружной оболочки зародыша и выделяется с мочой в большом количестве во время беременности. Это обстоятельство имеет значение по двум причинам: 1. хориогонадотропин служит источником получения стандартных препаратов гонадотропа, 2. его определение лежит в основе различных реакций на беременность. Так как мы располагаем международным стандартом, то можем выразить содержание хорио-

гонадотропина исследуемого материала в международных единицах. Одна международная единица обнаруживает такую же силу эффекта, какую проявляет 0,1 мг стандартного препарата.

Для обнаружения хоригонадотропина в нашем распоряжении имеются несколько методик. Одна группа этих способов основана на изучении *первичного* действия гормона, направленного на гонады. Вторая группа этих способов позволяет судить о содержании хоригонадотропина в исследуемом материале на основании изучения *вторичного* действия гормонов, выработанных гонадами под влиянием хоригонадотропина. Таким образом, при исследованиях первой группы измеряется вес яичников (или исследуют образование желтого тела у мышей или крыс), овуляция у кроликов и сперматогенез у лягушек-самцов и овуляция у лягушек-самок. Во второй группе измеряется вес матки у крыс, исследуют влагалищный мазок у инфантильных крыс или у крыс с авитаминозом В. Некоторые авторы рекомендуют измерять вес семенных пузырьков или предстательной железы (Лорен, 1952).

Наиболее надежным и пригодным для клинического применения является способ Алберта (1948), представляющий собой не что иное, как модификацию пробы с гипермией яичника, предложенной для диагностики беременности Цондеком и его сотрудниками (1945, 1947). Способ отличается чувствительностью и быстротой, т. к. результаты получаются уже через 4 часа. К сожалению, различные штаммы крыс обнаруживают неодинаковую чувствительность, и поэтому не все лаборатории могли применить этот способ для количественного определения гормона.

Измерение увеличения веса предстательной железы у половозрелых крыс (Лорен, 1952) является точным и чувствительным способом определения хоригонадотропина в крови, моче и плаценте. Большим преимуществом пробы является то, что содержание эстрина в моче у беременных не влияет на результат определения, что позволяет сделать пробу с нативной мочой.

В диагностике беременности вполне оправдали себя различные *качественные реакции на беременность*. Из них наиболее достоверной следует считать реакцию Ашхейм—Цондека (Цондек, 1928; Ашхейм, 1929). Реакция тогда считается положительной, когда на увеличенных в объеме яичниках обнаруживаются геморрагические фолликулы («кровавая точка») и желтые тела (РПДГ—II и III). РПДГ—I считается нехарактерной для беременности. Возможность получения ошибочных результатов при реакции Ашхейм—Цондека равняется 2—3%. Приблизительно в этих же пределах колеблется возможность получения неправильных результатов при реакции на беременность по Фридману (1929а, б, 1930, 1932). Эта реакция основывается на способности хоригонадотропина вызвать овуляцию зрелых фолликулов яичника у половозрелых кроликов. В Америке Вейсман и сотр. (1942) при реакции на беременность в качестве подопытного животного применяют южноафриканскую лягушку (*Xenopus laevis*). Эта реакция основывается на том, что половозрелый *Xenopus* под влиянием хоригонадотропина человека выбрасывает яйца в яйцевод через несколько часов после инъекции. Этот способ обладает 99%-ой точностью, но недостатком его является то, что животные продаются по высоким ценам. Лягушки-самцы выделяют сперматозоиды под влиянием мочи беременных (Роббинс и сотр., 1947). Чтобы уменьшить денежные расходы, исследователи стали пользоваться отечественными видами лягушек, как Галли-Майнини (1948) различными видами *Batrachia*, Роббинс и его сотр. (1948) *Rana pipiens* и у нас в Венгрии Бах и сотр.

(1949) воспользовались видом *Rana esculenta* и разработали вполне удовлетворительные способы.

Так как при токсикозах беременности и кровь и моча содержат большие количества хориогонадотропина, желательно было бы определить с помощью точных количественных методов содержание хориогонадотропина крови и мочи, чтобы заранее можно было бы осведомиться об угрожающей опасности возникновения токсикоза беременности. По прежним данным в крови и моче беременных содержится 40 000 К. Е./литр хориогонадотропина (Франк, 1935). Эта величина уже через 48—96 часов после родов нормализуется. Если выделение хориогонадотропина и дальше остается на таком высоком уровне, то это значит, что на стенке матки остались части хориона.

В настоящее время мы уже располагаем более точными данными относительно содержания хориогонадотропина в сыворотке и моче. При определении концентрации хориогонадотропина путем измерения веса предстательной железы в первой трети беременности его выделение оказалось равным от 20 000 до 50 000 международных единиц. Концентрация в сыворотке равна 20 000—50 000 международным единицам/литр. В средней и последней трети беременности концентрация хориогонадотропина равняется 4000—11 000 международным единицам.

Лютеотропный гормон, или пролактин (ЛТГ)

Нам известны различные действия лютеотропного гормона: у млекопитающих он участвует в развитии грудной железы и выделении молока (лактогенез), в поддержании и пробуждении деятельности желтого тела (лютеотропное действие). У голубей он вызывает увеличение зобной железы и стимулирует работу ее (пролактин). После того как с помощью электрофореза удалось получить вещество, являющееся гомогенным протеином (Лайонс, 1937) и носителем этих трех функций, стали предполагать, что все эти функции связаны с одним и тем же веществом. В опытах с препаратами, проявляющими пролактиноподобное действие, оказалось, что препараты были загрязнены пролактином. Далее, было доказано, что препараты, содержащие АКТГ и пролактин, обнаруживают лактогенное действие благодаря содержанию пролактина (Эванс и сотр., 1938).

Вышеупомянутые действия могут быть использованы с целью выявления лютеотропного гормона. Чаще всего применяется проба с зобом голубей, при которой введение материала, содержащего пролактин, вызывает гипертрофию зобного мешка и образование «зобного молока» у голубей (Ридл, 1935). Местное введение инъекций кажется более эффективным, чем интраперитонеальное введение. Измеряется изменение веса зобной железы.

Провокация лактации у кроликов с мнимой беременностью и у кастрированных крыс, получавших фолликулярный гормон и прогестерон, после кастрации тоже применяется для определения пролактина.

Дрезел (1935) и другие наблюдали, что пролактин временно прекращает течку у мышей и крыс. После нескольких недель наблюдения они избрали животных с 4—5-дневным циклом течки, у которых время наступления течки можно было установить с 95% точностью. Если животным через сутки после начала течки впрыскивать мочу, содержащую пролактин в сравнительно большой концентрации, то у этих животных четырехдневный цикл удлиняется на один день. Если впрыскивание животным производится в тече-

ние двух дней, то удлиняется на два дня, и так далее. Если исследуемый материал содержит лишь небольшие количества лютеотропного гормона, то изменения цикла не наступает. Таким путем можно отыскать то наименьшее количество гормона, которое окажется эффективным.

Одна международная единица соответствует 0,1 мг международного стандарта.

Так как лютеотропный гормон принимает участие в образовании прогестерона, можно было бы ожидать, что определение прогестерона имеет значение в диагностике расстройств менструального цикла, связанных с нарушением образования прогестерона. В настоящее время не всегда еще мы пользуемся различными способами определения лютеотропного гормона в диагностике, так же как и не всегда извлекаем пользу от возможности лечебного применения препаратов пролактина.

Незначительное содержание пролактина в жидкостях тела весьма затрудняет его определение с диагностической целью. *Сегаловфу* (1935) удалось путем алкогольного осаждения, последующего диализа и вновь примененного осаждения получить пролактин в такой концентрации, которая позволила проделать лабораторный анализ. Ему удалось доказать, что у женщин с нормальной менструацией во второй половине цикла суточное выделение пролактина возрастает от 0 до 25—180 международных единиц (М. Е.). Эти исследования имеют в настоящее время пока только теоретическое значение, ибо *Сегаловф* был первым, доказавшим лютеотропное действие пролактина не только у грызунов, но и у человека. Впервые *Хедфилду* (1957) удалось определить содержание пролактина в моче у женщин, которое оказалось равным 0,01—0,25 М. Е.

Значение стероидных гормонов гонад в невроэндокринной диагностике

Под влиянием воздействия гонадотропных гормонов гипофиза яичники вырабатывают фолликулярный гормон и прогестерон, яички — тестостерон. Эти соединения, имеющие сравнительно простое стерановое кольцо, проявляют свое влияние на различные органы, в первую очередь на матку, слизистую оболочку влагалища, предстательную железу и семенные пузырьки. Эти действия находятся в основе различных биологических, качественных и полуколичественных способов определения. Так как речь здесь идет о кристаллических, в большинстве случаев химически синтезированных соединениях, данные их определения выражаются в *международных единицах*. Часть половых гормонов определяется с помощью количественных химических способов.

Фолликулярный гормон

Нам известны несколько стероидных гормонов эстрогенного действия, среди которых *эстрадиол* поистине считается собственным гормоном *Граафовых фолликулов*. Под его влиянием у грызунов наступает течка в сопровождении хорошо известной микроскопической картины влагалищного отделяемого. На этом основывается *биологическая проба Эллен—Дуази* (1923). Вещества, вызывающие рост влагалищного эпителия у кастрированных грызунов, называются эстрогенными веществами. Не все эстрогены, однако, являются стероидами.

Главнейшее действие эстрогенов направлено на матку. Одновременно с влагалищной реакцией у грызунов возникают глубокие изменения со стороны матки. Сущность влагалищных изменений является следующей: под влиянием эстрогенов наблюдается преобразование влагалищного эпителия у кастрированных мышей или крыс в течение 2—3 дней. Типы клеток, встречаемые во влагалищном мазке, указывают на степень роста влагалищного эпителия. Во влагалищном мазке кастрированных животных обнаруживается большое количество лейкоцитов, исчезающих под влиянием эстрогенов, и встречаются ороговевшие эпителиальные клетки, отражающие максимальную степень развития влагалищного эпителия — течку. Параллельно с этими явлениями наблюдаются характерные изменения и со стороны эндометрия: на гистологической картине наблюдается деление клеток и пролиферация эпителия. Серозное отделяемое расширяет маточные рога, которые в результате этого становятся прозрачными.

Нам известно несколько вариантов пробы Эллен—Дуази (*Кант и Дуази* 1928; *Лакер*, 1935; *Лайонс и сотр.*, 1936; *Матер*, 1942; *Пагсли и сотр.*, 1943; *Куртис и сотр.*, 1944; *Тейер*, 1944). Эти пробы отличаются друг от друга видом животных и способом введения исследуемого материала. Под влиянием введения достаточного количества эстрогена течка (получившая отражение в ороговении клеток влагалища) осуществляется за 2—2½ дня. Наименьшее количество исследуемого материала, способное вызывать течку, сравнивается со стандартом.

Под *крысиной единицей* (К. Е.) мы понимаем то наименьшее количество гормона, которое вызывает течку, т. е. ороговение влагалищного эпителия у кастрированных крыс-самок (*Кант и сотр.*, 1928). Более надежным считают способ для сравнения эффективности действия, при котором результаты биологической пробы сопоставляются с результатом (= эффектом) эстрогенного вещества, точно определенного состава. Таким соединением является *эстрон*. Одна *международная единица* эстрогена равна эстрогенным эффектам 0,1 μ его. Она равняется 1/3—1/10 К. Е. (ненадежные цифровые соотношения). 1 мг кристаллического эстрогена соответствует, по крайней мере, 3000 К. Е. по Дуази. Другое эстрогенное вещество, получившее более широкое лечебное применение, называется *эстрадиолбензоатом*. *Международная единица* (I. V. U.) препарата соответствует специфическому действию, вызывающему течку 0,1 μ международного стандарта эстрадиолбензоата (дигидроксиэстратриен). Для этой пробы крысы в четыре раза чувствительнее, чем мыши.

Быстрое количественное определение эстрина было предложено *Аствудом* (1938). По этому способу, все количество исследуемого материала вводится в одной инъекции 21—23-дневным крысам, через 6 часов после чего измеряют общий вес маток всех животных. Результаты получаются на основании сравнения со стандартом.

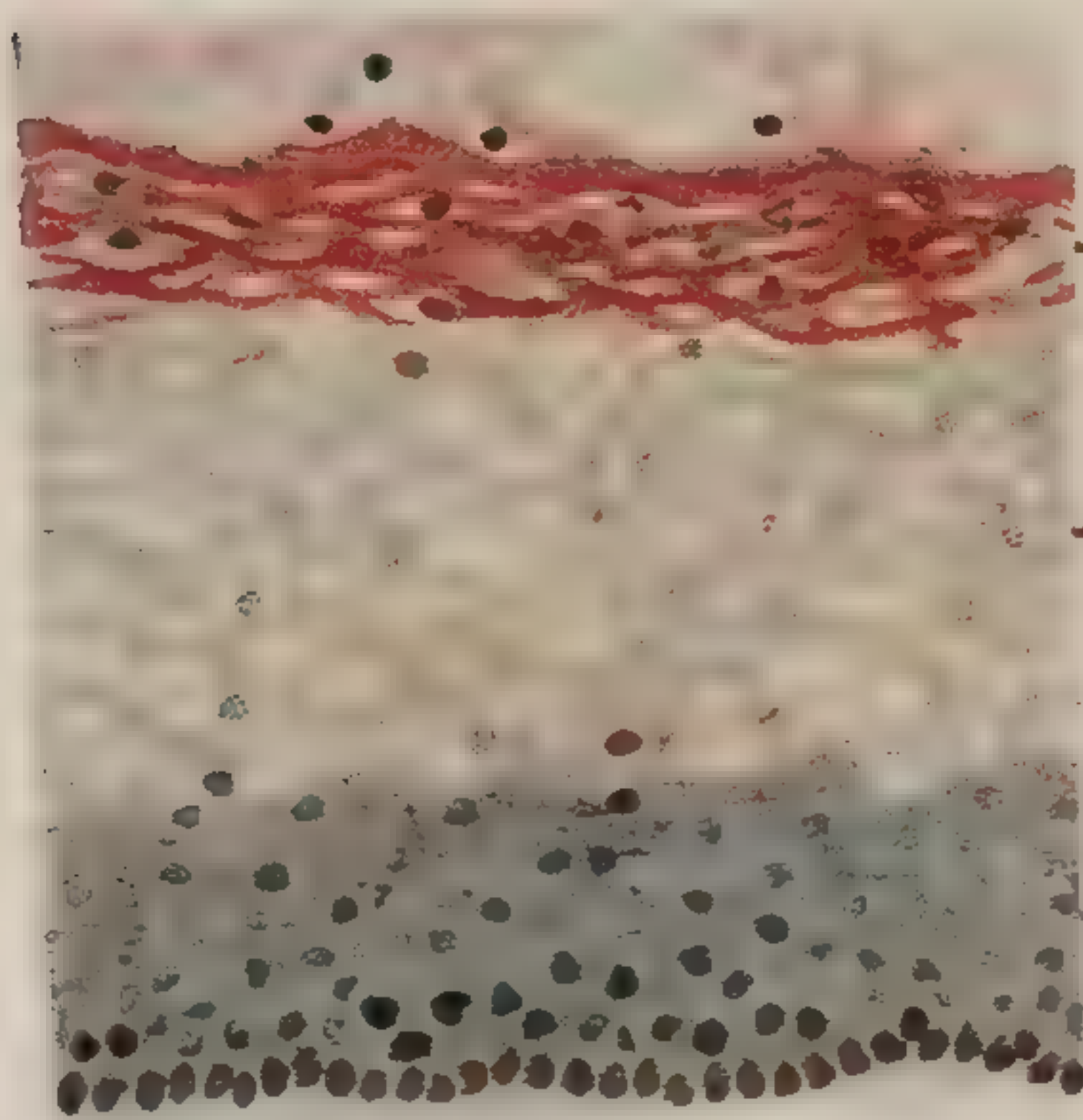
Способы, применяемые в качестве тест-объекта, явление открывания матки, имеют то преимущество, что при этом животные не погибают (*Хартман и сотр.*, 1946; *Лойд и сотр.*, 1946).

Проба *Хунера* (1928) основывается на том, что при нормальном содержании эстрина увеличивается количество слизи шейки и слизь разжижается. Обнаружить движущиеся сперматозоиды в эндоцервикальном отделяемом после совокупления можно только в этой стадии цикла. Эта проба имеет значение при диагностике стерильности.

клетки поверхностного слоя
с пикнотическими ядрами



слои влагалищного эпителия

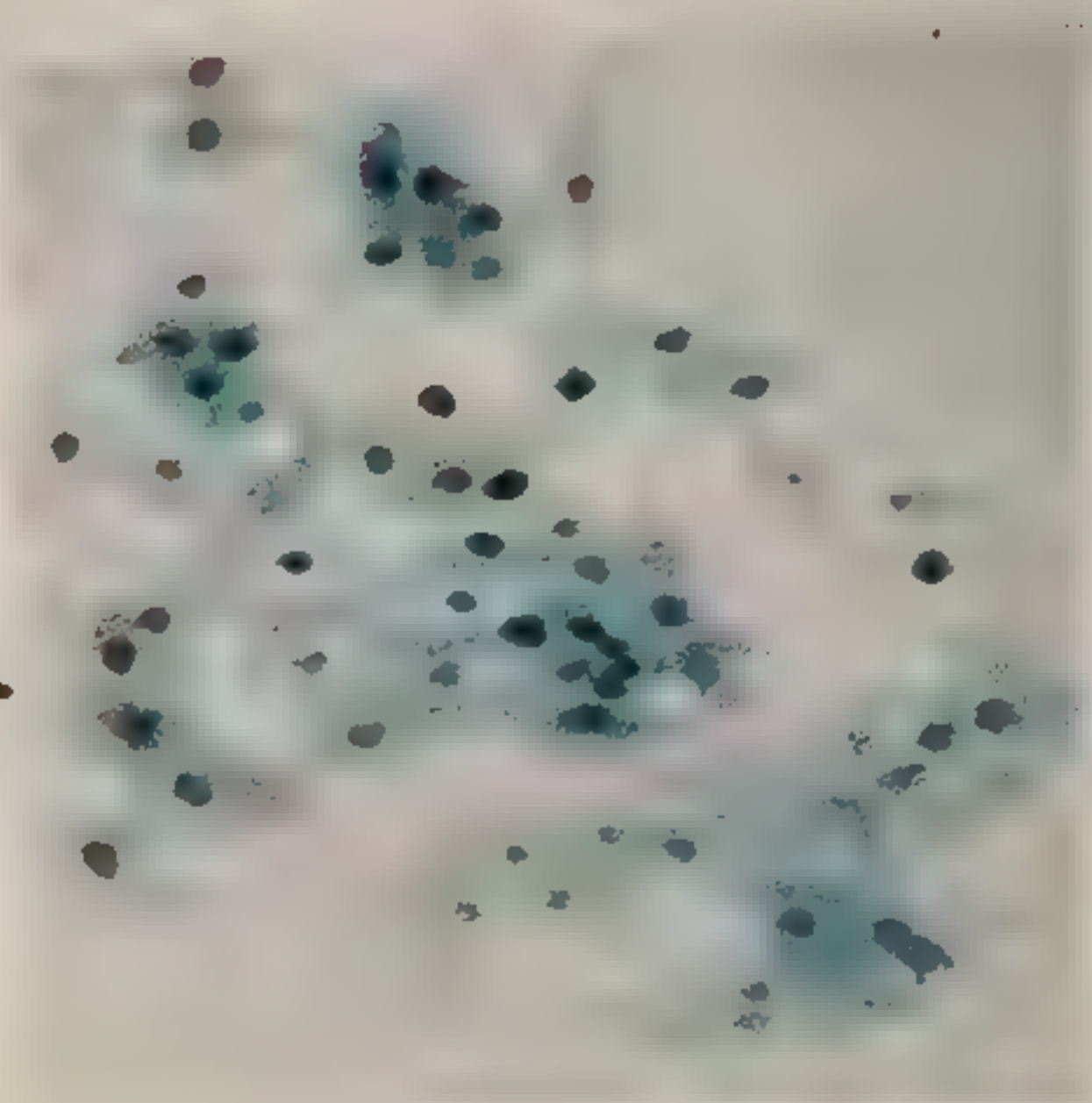


C5

C3

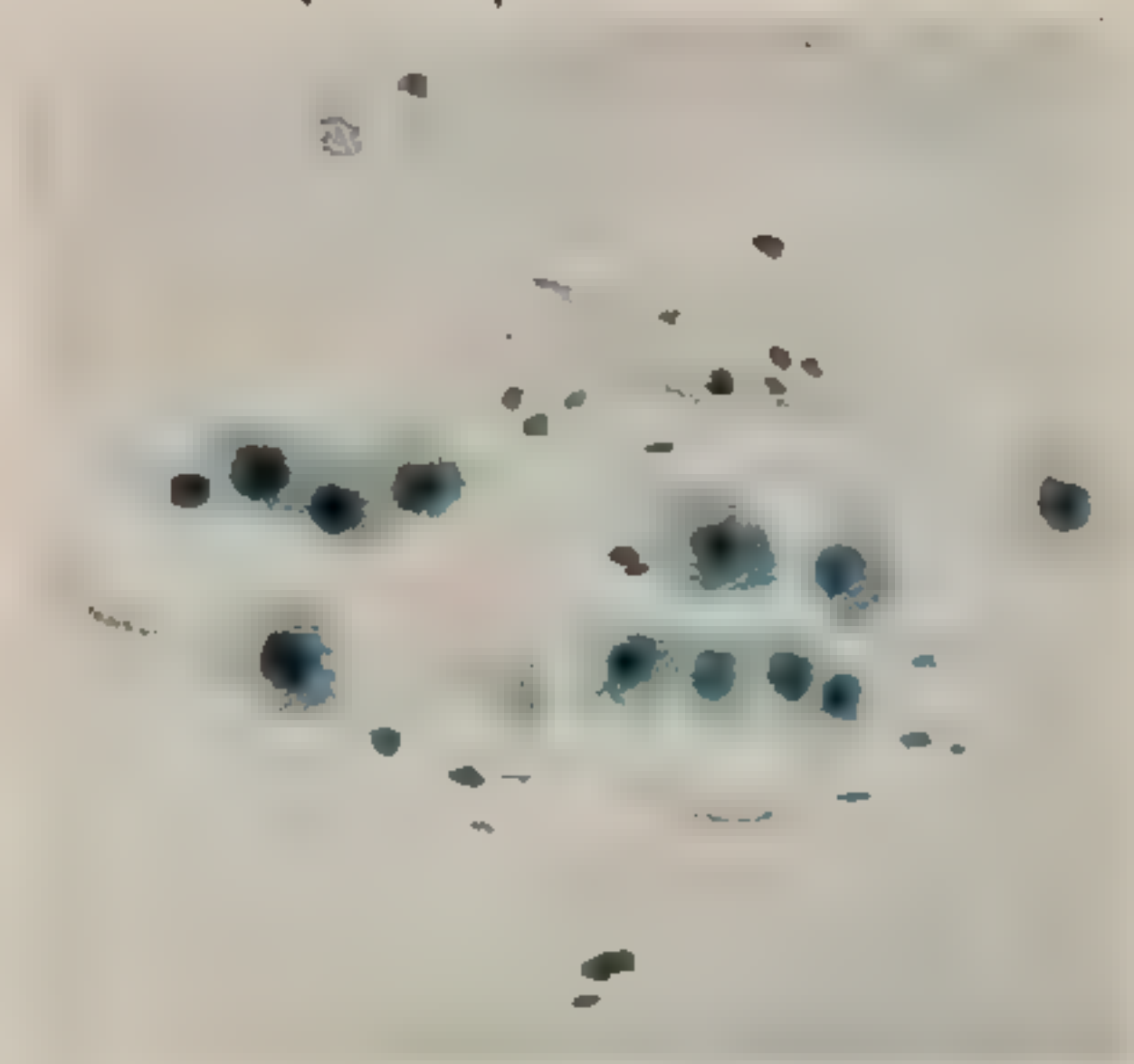
C1

C2



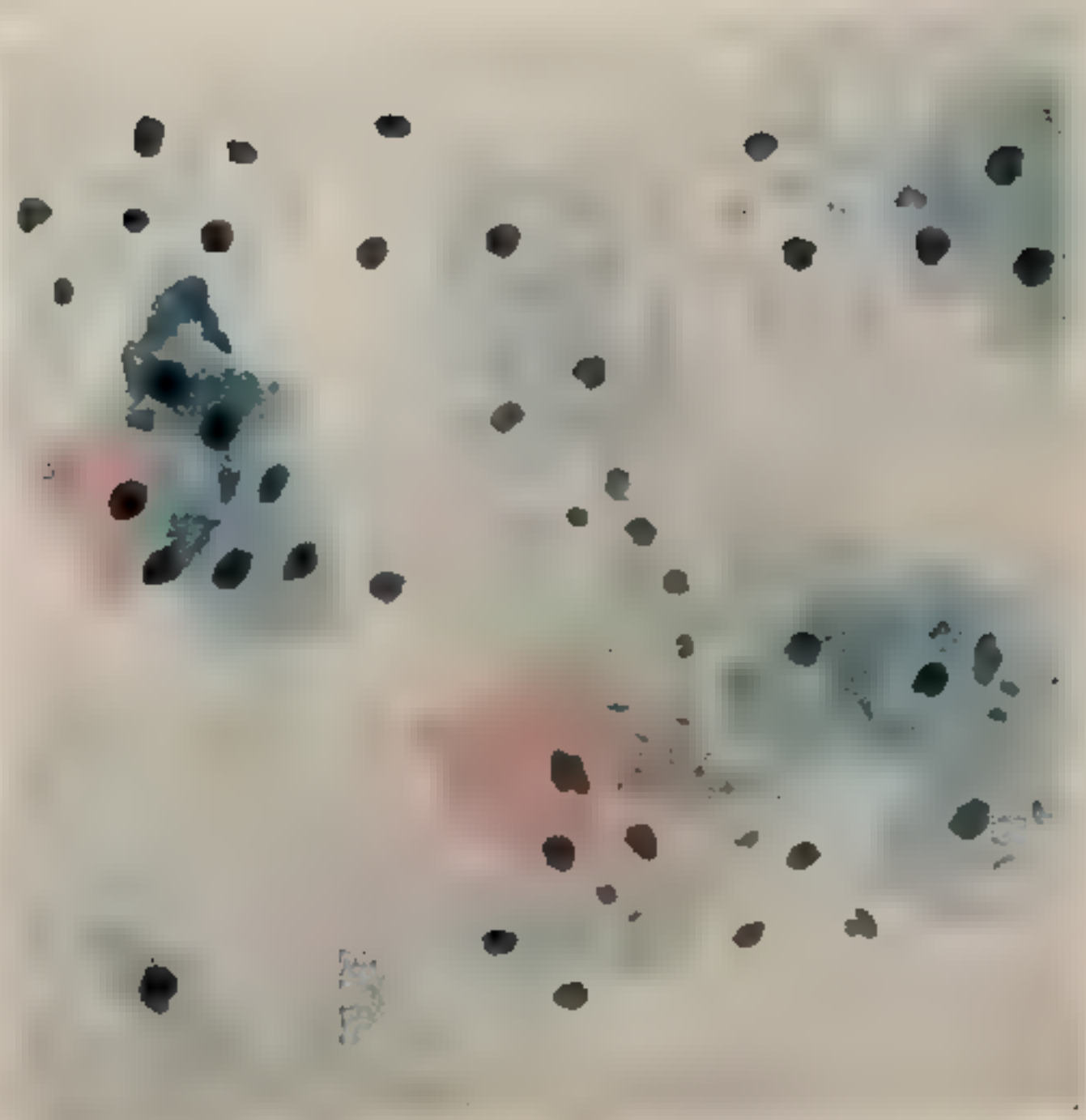
группы лодьевидных
клеток в межуточном слое

- C 5 поверхностный слой
- C 3 межуточный слой
- C 2 парабазаальный слой
- C 1 базальный слой

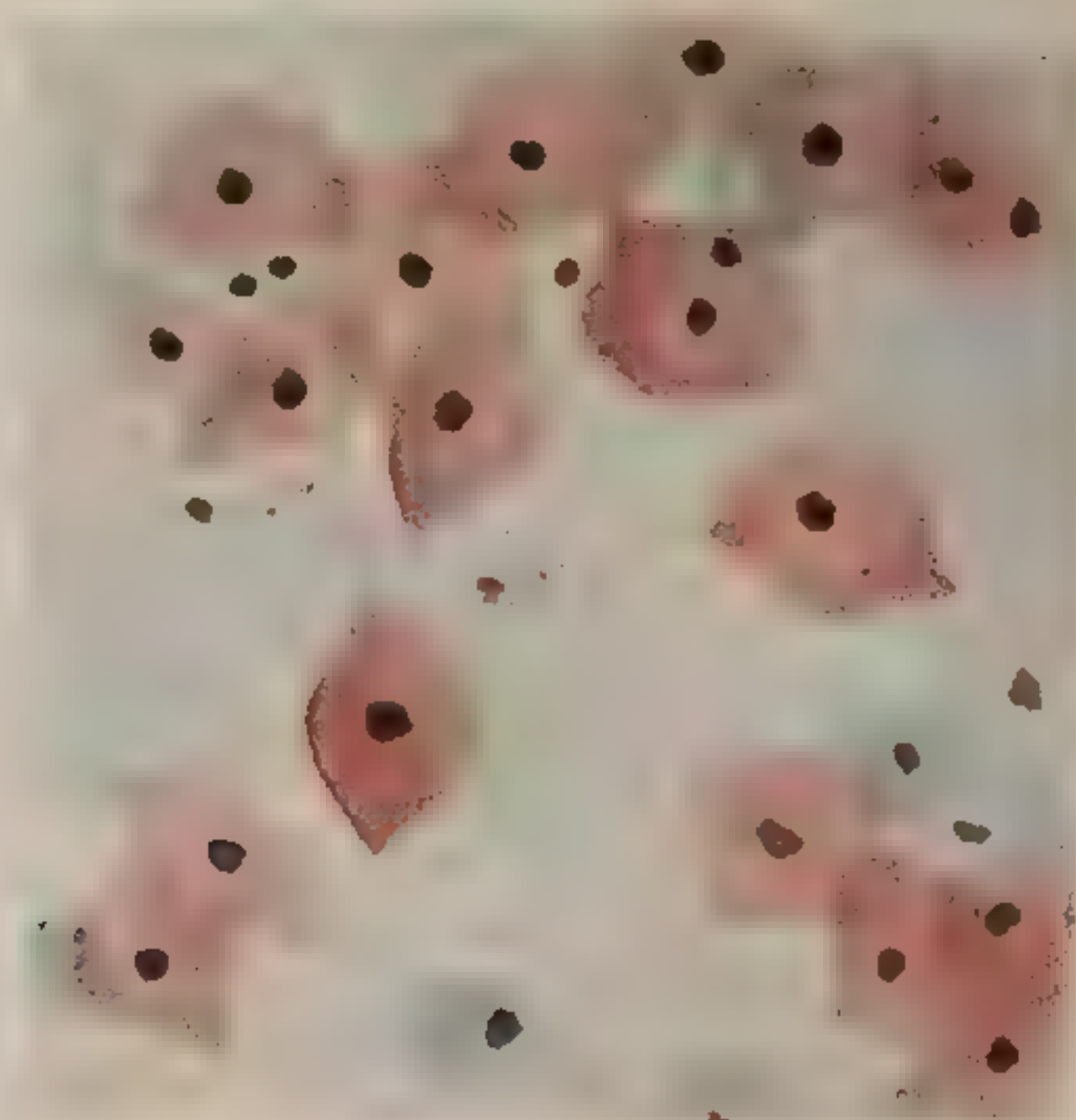


крупные клетки базального
и парабазаального слоев

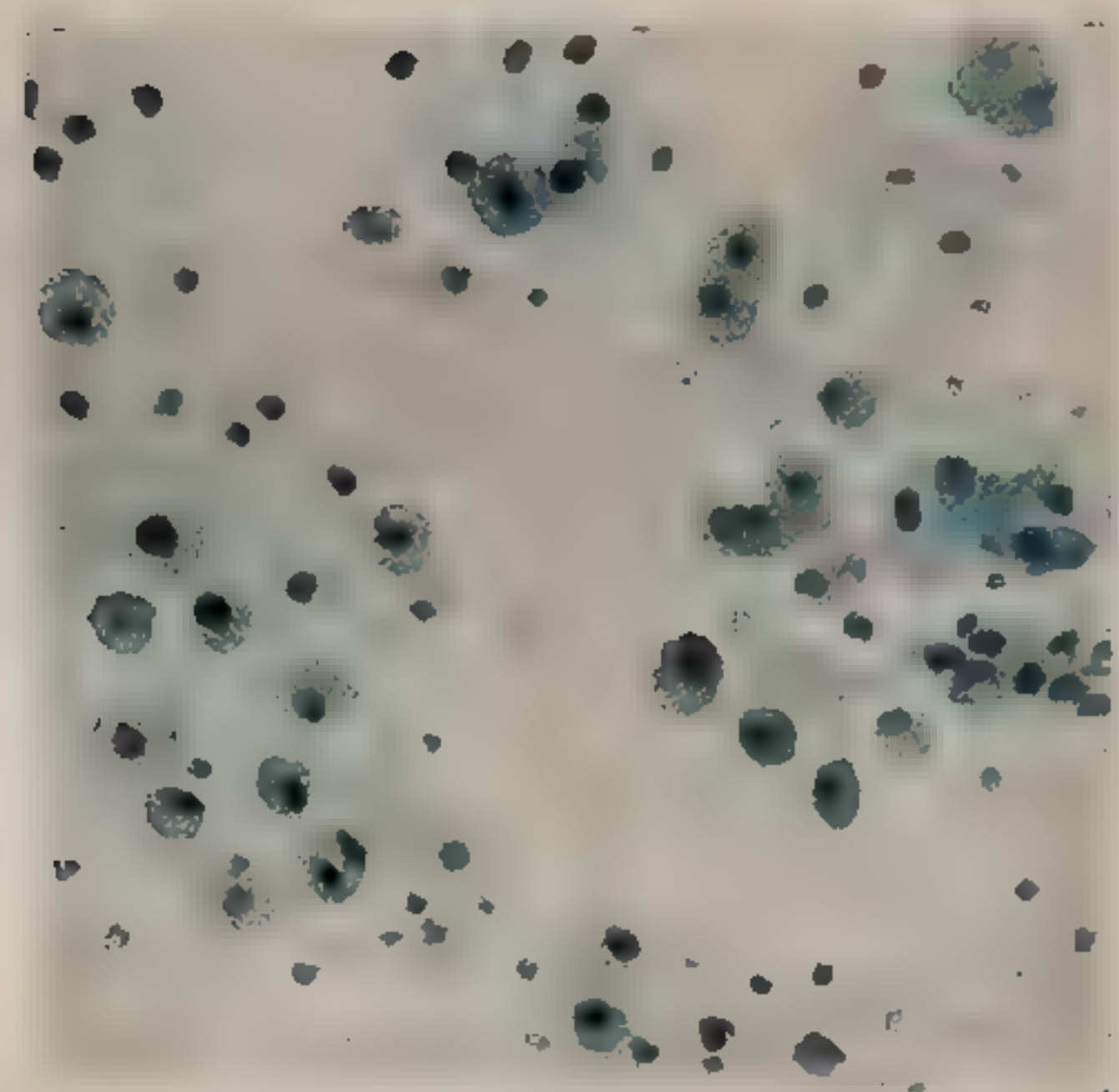
Рис. 46. Клетки различных слоев влагалищного эпителия во влагалищном мазке



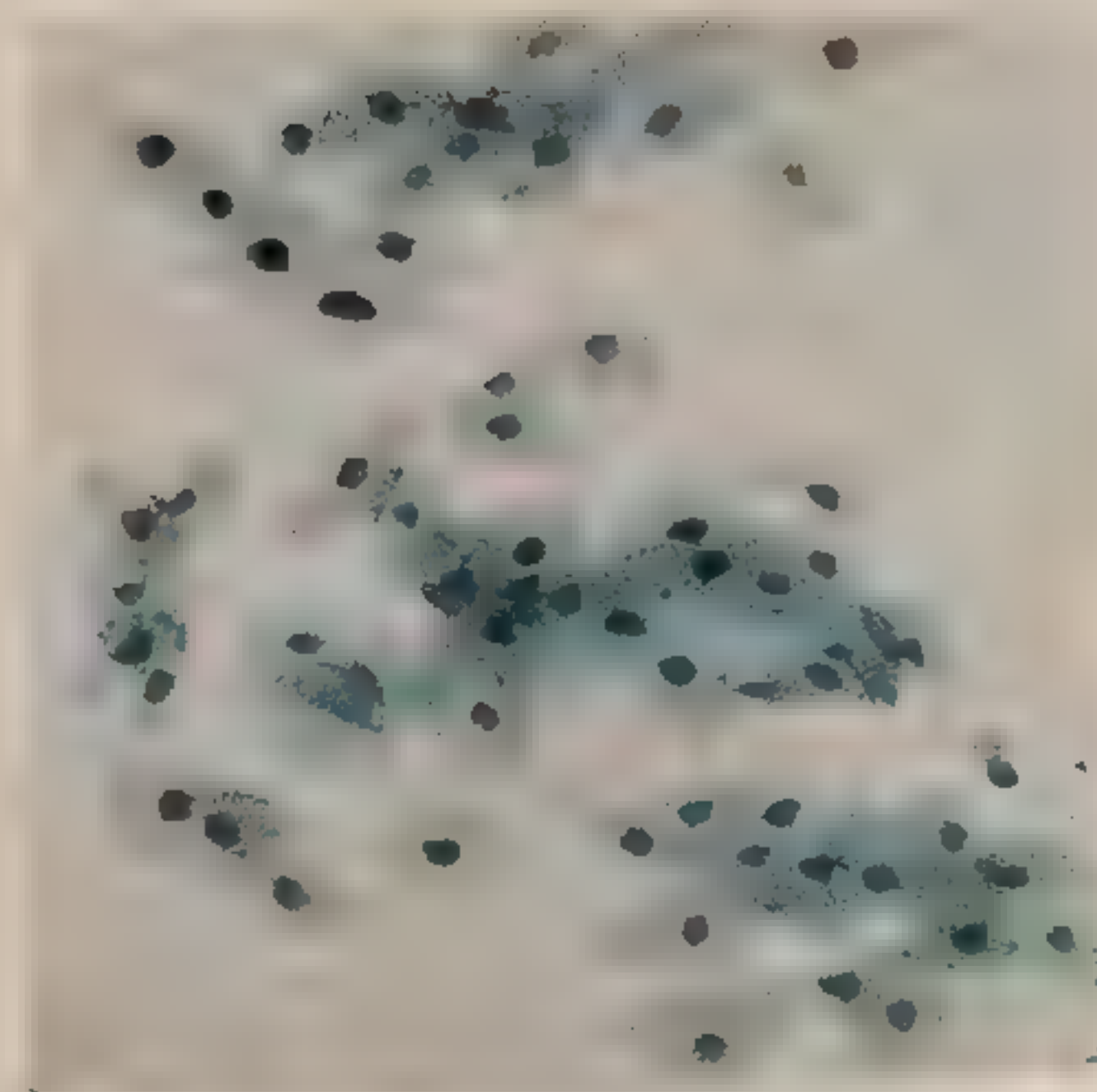
преобладание крупных
базофильных клеток
поверхностного слоя



преобладание ацидофильных
клеток поверхностного слоя



базальные и парабазальные
клетки, окрашивающиеся
почти исключительно
базофильно



расположенные группами лодье-
видные клетки базофильной ок-
раски

Рис. 47. Эстрогенное влияние различной степени выраженности во влагалищном мазке (по методике Папаниколау)

Измен
следуют
нов возн
Непосред
кринных
матки, с
изменени
влажали
определе
(Папани
Мек, 194
Клетки
клетками
покрыва
част два
свободны
содержа
ных в н
правлен
ряда ку
базальн
с больш
3. Меж
ных кл
мостика
вместе
или ор
пикнот
кацион
пикнот
и аци
поверх
этом с
Отл
ниями
Цин
обнару
наблюд
зоны. С
одни за
у лод
экзоген
ственн
В ф
ется пр
стадии
жены с
теризуе
увелич
щается

Изменения слизистой оболочки матки и влагалищного эпителия строго следуют за изменениями уровня эстрогенов у людей. Под влиянием эстрогенов возникает т. н. пролиферативная стадия слизистой оболочки матки. Непосредственное изучение этих изменений будет изложено в главе эндокринных биоптических исследований. Наряду с изменениями со стороны матки, сопутствующими колебаниям уровня эстрогенов крови, наблюдаются изменения и со стороны влагалищного эпителия. Цитологическая картина влагалищного отделяемого отражает эти изменения, что позволяет провести определение содержания эстрина в крови у женщин простым способом (Папаниколау, 1933; Траут и сотр., 1936; Гейст и сотр., 1939; Шорр, 1941; Мек, 1943; Браун и сотр., 1949; Артнер и сотр., 1953).

Клетки, наблюдаемые во влагалищном мазке, являются эпителиальными клетками влагалища и влагалищной части шейки матки. Стенка влагалища покрывается несколькими слоями плоского эпителия. Папаниколау различает два типа плоского эпителия стенки влагалища: кератинизированный, свободный от гликогена и корнифицированный (ороговевший) гликогеносодержащий тип. Влагалищный эпителий состоит из пяти слоев, перечисленных в нижеследующем порядке, идя от более глубокорасположенных в направлении к поверхности (рис. 46): 1. *Базальная зона*, состоящая из одного ряда кубических или цилиндрических клеток с большими ядрами. 2. *Парабазальная зона*, состоящая из нескольких рядов полигональных клеток с большими ядрами, связанных между собой межклеточными мостиками. 3. *Межуточная зона*, состоящая из нескольких рядов уплощенных ладьевидных клеток с большими ядрами, связанными между собой межклеточными мостиками, содержащих в своем составе много гликогена (1, 2 и 3-й слои, вместе взятые, называются *базальным слоем*). 4. Клетки интраэпителиальной или *ороговевшей зоны* являются плоскими, ацидофильными, с небольшими пикнотическими ядрами. Этот слой не всегда обнаруживается. 5. *Корнификационная зона* состоит из нескольких рядов плоских клеток с маленькими пикнотическими ядрами. Клетки эти в основном являются ороговевшими и ацидофильными клетками. 4-я и 5-я зона, вместе взятые, называются *поверхностным слоем*. Циклические изменения происходят в основном в этом слое.

Отложение гликогена и ороговение являются двумя основными проявлениями деятельности влагалищного эпителия.

Циклические изменения со стороны влагалищного эпителия у женщин обнаруживаются труднее, чем у грызунов. Во время течки у грызунов наблюдается отторжение влагалищного эпителия за исключением базальной зоны. Следуя порядку отторжения, характерные клетки отдельных слоев одни за другими появляются во влагалищном отделяемом. Менее выражены у людей рост, ороговение и отторжение влагалищного эпителия. Кроме этого экзогенные факторы могут сильно изменить картину (впрыскивания, лекарственные вещества, бели и т. п.).

В *фолликулярной стадии* картина влагалищного эпителия характеризуется пролиферацией и ростом клеток, и поэтому влагалищный эпителий в этой стадии является наиболее толстым. Такие изменения больше всего выражены со стороны базальной зоны. Ранняя фаза фолликулярной стадии характеризуется пролиферацией, поздняя фаза — ростом клеток. В то же время увеличивается содержание гликогена в клетках. Поверхностный слой утолщается, и клетки обнаруживают признаки ороговения. Поверхностные, оро-

оговевающие клетки отторгаются, что особенно сильно выражено в фолликулярной стадии. Эти клетки, не собирающиеся в группы, дают самую характерную черту мазка этой стадии. Во время овуляции прекращается пролиферация клеток и они обнаруживают признаки регрессии. Клетки поверхностного слоя утолщаются, и наблюдается их отторжение в виде связанных между собой групп.

Путем исследования влагалищного отделяемого мы получаем до известной степени точные сведения относительно уровня эстрогенов у исследуемой женщины. На основании этих наблюдений мы можем установить четыре степени эстрогенного действия (Гейст и Салмон, 1939):

1. *Сильно выраженное эстрогенное действие.* На влагалищном мазке видны большей частью ацидофильные клетки поверхностного слоя, наблюдается ороговение. Отмечается лейкопения. Такой тип действия в норме встречается в конце фолликулярной стадии и в начале лютеальной стадии.

2. *Средне выраженное эстрогенное действие.* При этом тоже наблюдаются большей частью поверхностные клетки, но ацидофильные, ороговевающие клетки уже уступают место базофильным клеткам. Ядра главным образом пикнотические. Такая картина встречается в середине фолликулярной стадии (т. е. когда выработка эстрина еще не достигла должного уровня).

3. *Слабо выраженное эстрогенное действие.* Поверхностные клетки встречаются в ничтожном количестве. В основном наблюдаются ладьевидные, базофильные клетки межучной зоны с пузыреобразным или веретенообразным ядром. Такая картина наблюдается при ранней менопаузе и во время беременности. При беременности высокий уровень фолликулярного гормона обуславливается прогестероном.

4. *Отсутствие эстрогенного действия.* Отсутствуют поверхностные клетки, клетки межучной зоны встречаются лишь в ничтожном количестве и преобладают главным образом базофильные клетки. Такая картина встречается при позднем климактерическом периоде (рис. 47).

Оценка влагалищного мазка требует большого опыта. Этот способ тем не менее заслуживает внимания, т. к. результаты, полученные с его помощью, вполне удовлетворяют клинические нужды. Способ оказывает большую помощь в диагностике и облегчает оценку гормональной терапии. Этот способ является дешевым, быстрым и не сопровождается неприятностями для больных (как, например, биопсии).

Эстрогенное действие отделяемого шейки матки обнаруживает явление т. н. арборизации. Сдавливая отделяемое между двумя стеклянными пластинками, мы после высушивания получаем ветвистый рисунок. При отсутствии эстрогенного действия этот феномен не наблюдается. С помощью такого простого способа создается возможность получить данные о нормальной или недостаточной секреции эстрогенов и о цикличности отделения.

Кобер (1931) разработал колориметрический способ определения натуральных эстрогенов. Этот способ был модифицирован Кохеном и сотрудниками (1947).

Финкельштейн (1948) разработал микроколичественный способ определения эстрадиола и эстриола мочи, основанный на измерении флуоресценции, наступающей под влиянием фосфорной кислоты. По его утверждению, этот способ является более чувствительным, точным и специфическим, чем биологические и колориметрические способы. За последнее время удалось

разрабатывать более чувствительный химический метод определения эстрогена. С помощью применения физико-химических способов (колонной хроматографии) стало возможным разьединение и определение разьединенных эстрогенных веществ мочи (Браун, 1955, 1956; Лорен, 1959; Шаш, 1959). Широкое клиническое применение этих способов ныне еще встречает технические затруднения.

Нижеприведенная таблица показывает данные нормальной секреции эстрогенов по исследованиям Марриен (1947). Определения были сделаны по методике Брауна.

ТАБЛИЦА VII

	Эстрадиол-17-бета мг/24 ч	Эстрон мг/24 ч	Эстрол мг/24 ч
у женщин			
а) при максимуме овуляции менструального цикла . .	4—14	11—30	11—55
б) при максимуме лютеальной фазы менструального цикла	3—9	10—20	8—72
в) в постменопаузе	0—3,9	0,8—7,1	0,6—8,6
у мужчин	0—6,3	3—8,2	0,8—11,0

Содержание эстрогена в моче и крови в физиологических условиях

В детском возрасте, т. е. при отсутствии зрелых фолликулов, лишь небольшое количество эстрина, происходящего — по всей вероятности — из яичников, коры надпочечников и пищи, обнаруживается в моче. Выделение эстрогена увеличивается в возрасте от 8 до 11 лет и за несколько месяцев до появления первых месячных обнаруживает циклические колебания. Начиная с момента появления менструаций, выделение эстрина характеризуется циклическостью и находится в тесном взаимоотношении с циклическими изменениями гонадотропной функции передней доли гипофиза.

Выделение эстрогенов за время нормального периода дважды достигает максимума: первый максимум совпадает во времени с овуляцией, т. е. обнаруживается на 14 день от начала месячных. Второй максимум наблюдается между 21—23 днями. По данным Франка (1935), выделение на 14 день равняется приблизительно 200 и на 21 день — 450 М. Е. Здоровая женщина за время нормального цикла выделяет около 1500 М. Е. (рис. 45). Эти данные признаются далеко не всеми. Так, например, в монографии Харкстала и сотр. (1953) приводится кривая выделения эстрогена с двумя одинаковыми по величине максимумами. Беклер (1944) обнаружил, что во время второго максимума выделение равняется 200—400 международным единицам.

По данным Смита (1950), яичники здоровой зрелой женщины за сутки вырабатывают 0,1—0,8 мг альфа-эстрадиола. Среднее суточное выделение равняется от 0,25 до 0,35 мг. Выделение является наиболее сильным в период от 10 до 22 дня цикла и наиболее слабым в начале и конце цикла.

Данные относительно уровня эстрогенов крови подтверждают, что уровень эстрогенов постепенно повышается во второй половине цикла и имеет один максимум перед менструацией. По данным Зибке (1930), он равен приблизительно 200 М. Е.

Содержание эстрогенов крови остается без изменения до 8-ой недели нормальной беременности. После этого уровень эстрогенов повышается с 25 М. Е./литр до 50 М. Е./литр и остается на этом уровне до наступления родов, когда уровень внезапно падает до нормальных величин. Цондек (1935) считает, что уровень эстрогенов крови при беременности гораздо больше этого и равняется приблизительно 200—300 М. Е./литр на 4-ом месяце и 800—1000 М. Е./литр в конце беременности. Выделение эстрогенов постепенно повышается с первой недели и достигает к концу беременности около 20 000 М. Е./литр.

Вслед за физиологическим наступлением менопаузы содержание эстрогенов в крови и моче сохраняется еще в течение 1—2 лет. Как перед появлением первых месячных, так и после менопаузы уровень эстрогенов обнаруживает циклические колебания. Уровень обычно не достигает 50 М. Е. (Симонне и сотр., 1943).

В крови здоровых мужчин также можно обнаружить эстрогенные вещества (Дорн, 1927; Франк и сотр., 1928)

Гормон желтого тела

Желтое тело, образуясь после овуляции, под влиянием лютеотропного гормона вырабатывает другой, «свой» гормон, т. н. прогестерон. Влияние прогестерона проявляется на четырех реагирующих органах.

1. Под его влиянием в слизистой оболочке матки пролиферативная стадия сменяется секреторной, тем самым матка готовится к приему оплодотворенной яйцеклетки или, при отсутствии оплодотворения, к отторжению слизистой оболочки (Хисоу и сотр., 1930; Смит и сотр., 1932; Корнер, 1935). Помимо воздействия, оказанного на слизистую оболочку матки, прогестерон действует еще и на мускулатуру матки. Он предотвращает мышечные сокращения, вызванные воздействием окситоцина, а также и спонтанные сокращения матки (Кнаус, 1933).

2. Другое воздействие прогестерона направлено на яйцеклетку: он способствует прикреплению оплодотворенной яйцеклетки к эндометрию и поддерживает дальнейшее существование яйцеклетки. Большие дозы прогестерона удлиняют время беременности.

3. Прогестерон тормозит работу яичника. Во время функционирования желтого тела не развиваются Граафовы фолликулы и не наступает овуляция (Беклер, 1944).

4. Прогестерон усиливает рост альвеол грудной железы. Некоторые метаболиты играют роль в синтезе кортикоидов.

Для обнаружения прогестерона были разработаны различные биологические пробы, основанные на вышеперечисленных свойствах гормона. Эти способы, однако, непригодны в диагностике. Известно, что прогестерон выводится с мочой в виде биологически неактивного продукта обмена веществ прегнандиола, связанного с глюкуроновой кислотой. Для изоляции прегнандиол-глюкуроната мы располагаем различными сложными способами. Определение производится или гравиметрическим (Веннинг, 1938),

или колориметрическим (Джейл, 1946) путем. Выделение прегнандиола, вероятно, не соответствует полностью всему количеству желтого тела, но кажется хорошо отражает степень выработки прогестерона.

Определение содержания прогестерона в экстрактах желтого тела или в препаратах производится с научной целью при помощи *пробы Корнер—Эллена* (1929). Сущность пробы сводится к тому, что у кроликов после копуляции и последующей кастрации изучается слизистая оболочка матки после введения исследуемого материала в течение 5 дней. Одна единица Корнер—Эллена соответствует тому наименьшему количеству, которое, будучи разделенным на 5 равных суточных доз, вызывает изменения матки на 6-ой день, совпадающие с изменениями 8-го дня нормальной беременности. *Клоберг* (1930) работает с половонезрелыми кроликами, которым до пятидневного введения прогестерона назначался еще эстрин. Одна единица Клоберга = $1/2$ — $1/5$ единице Корнер—Эллена. Одна международная единица = 1 мг прогестерона = 1 единице Корнер—Эллена.

Кнаус (1930) разработал способ, основанный на том, что прогестерон при ранней или мнимой беременности препятствует *in vitro* сокращениям матки, возникающим под влиянием питуитрина.

Из многих различных способов мы отметим еще способ *Хукера* и сотр. (1947). По этому способу, исследуемое вещество вводится местно в просвет изолированного сегмента матки. Способ позволяет обнаружить 0,33 γ /мл. прогестерона.

Содержание прогестерона (прегнандиола) в моче здоровых женщин

Попытки обнаружить прогестерон в крови до сего времени не увенчались успехом. Имеются единичные указания в литературе, но в этих попытках были применены ненадежные технические определения (*Хисоу*, 1929; *Келли* и сотр., 1930).

20 литров мочи, собранной за пятидневный период перед менструацией у женщины с нормальным циклом, содержит одну кроличью единицу прогестина. Обнаружить прогестин в остальных периодах цикла не удалось.

При помощи гравиметрического способа *Веннинга* (1938) получается следующая кривая прегнандиола за период нормального цикла: суточное выделение прегнандиола между 18 и 24 днями равняется 2 мг. Усиленное выделение начинается уже во время овуляции и образования желтого тела и постепенно, через 4—5 дней, оно достигает 1,5—2 мг. В день перед менструацией в моче не обнаруживается прегнандиол. Колориметрический способ определения дает содержание, равное в норме 4—10 мг/24 часа.

Литературные данные относительно содержания прегнандиола во время беременности суммируются в следующем: выделение прегнандиола обнаруживает циклическое колебание в первые месяцы беременности. Выделение прегнандиола начинает усиливаться после 5-го месяца беременности и снова уменьшается при родах. По данным работ *Бахмана* (1941), *Смита* и сотр. (1941), *Хеккля* (1942), *Лайона* (1946), *Беклэра* (1949) и *Рака* (1949), выделение прегнандиола увеличивается уже с первых недель беременности и колеблется от 8 до 12 мг ежедневно.

Выделение прегнандиола прекращается после менопаузы.

Прегнандиол в моче кастрированных лиц происходит от гормонов коры надпочечников.

Гормоны яичка

Яичко одновременно является и цитогенной, и эндокринной железой. Цитогенная функция, т. е. сперматогенез находится в связи с выработкой фолликулостимулирующего гормона передней долей гипофиза. Под влиянием лютеотропного гормона интерстициальные клетки (клетки Лейдига), являющиеся несомненно эндокринной частью яичка, вырабатывают андрогенный гормон яичка, т. н. тестостерон. Тестостерон воздействует на развитие различных придаточных половых желез и наружных половых органов, а также обеспечивает развитие вторичных половых признаков. Таким образом, от достаточной выработки тестостерона зависит величина и деятельность придатка яичка, предстательной железы, семенных пузырьков, величина мужского полового члена, мужской тембр голоса, развитие усов и бороды, мужской тип лобка и вообще более развитая волосатость. От тестостерона зависит красочное оперение птиц, гребень петуха, красочная «свадебная одежда» рыб и цветная сексуальная кожа самцов павиана. *Помимо маскулинизирующего влияния, тестостерон действует еще и на обмен веществ.* Он вызывает задержку азота, калия, фосфора, натрия и хлора в организме. Маскулинизирующий эффект тестостерона лежит в основе многих биологических тестов.

Получить тестостерон удалось только из ткани яичка, поэтому он вправе считается истинным гормоном яичка. Из мочи удалось изолировать в химически чистом виде два андрогенных стероида: андростерон и дегидроандростерон. Андрогенный эффект у последнего меньше, чем у тестостерона. В настоящее время вопрос о том, имеются ли в яичке один или несколько гормонов, остается еще открытым. Существование системы ФСГ → созревшие фолликулы → эстрин, т. е. ЛГ → желтое тело → прогестерон у женщин, считается в настоящее время доказанным. У мужчин нам известна только система ЛГ → клетки Лейдига → тестостерон, в то время как отсутствуют доказательства в пользу существования «собственного» периферического гормона системы ФСГ → зародышевого эпителия (эпителия семенных канальцев). По данным последних лет, сертолиевые клетки семенных канальцев вырабатывают гормон, т. н. *ингибин*, стимулирующий секрецию гормона, стимулирующего интерстициальные клетки и лютеотропного гормона и тормозящего секрецию фолликулостимулирующего гормона, т. е. гаметокинетического гормона (Хеллер и сотр., 1948; Хауард и сотр., 1950). Некоторые авторы придерживаются того взгляда, что другой гормон яичка является эстрогенным веществом (Бертронг и сотр., 1949).

С целью исследования экстрактов мочи, обладающих андрогенным действием, чаще всего применяется т. н. *проба с гребнем каплунов*, предложенная Галлагером и Кохом (1929), и *проба, основанная на измерении увеличения веса предстательной железы и семенных пузырьков*, предложенная Каллоу и сотр. (1935), Кохом (1937) и другими.

Сущность *пробы с гребнем каплунов* состоит в том, что экстрагируется собранная в течение 48 часов моча и экстракт вводится ежедневно через пять дней в грудную мышцу каплуна. Определяют рост гребня (сумма длины и высоты в мм). *Одна каплуновая единица* равняется тому количеству экстракта мочи, которое при введении через пять дней вызывает 5 мм роста у 50% каплунов. *Одна международная единица* равна андрогенному действию 100 γ (0,1 мг) чистого андростерона. Это приблизительно соот-

ветствует одной каплуной единице. Одна международная каплуная единица равна андрогенному действию 200 γ кристаллического андростерона.

Проба с гребнем каплунов производится путем втирания экстракта мочи в гребень каплуна (Дессау, 1936; Дорфманн, 1948). Способ упрощается применением в качестве подопытного животного трехдневного цыпленка любого пола (Ракофф и сотр., 1944).

Некоторые авторы предпочитают каплуной пробе биологическую пробу, основанную на измерении веса и гистохимическом изучении семенных пузырьков и предстательной железы у взрослых, инфантильных или кастрированных крыс или мышей.

Содержание гормонов яичка в моче здорового человека

Биологические пробы дают разноречивые количественные результаты. В отношении крови мы имеем недостоверные результаты, вероятно потому, что концентрация тестостерона в крови очень незначительна. Это предположение основывается на следующих данных литературы: для того, чтобы предстательная железа и семенные пузырьки у зрелых кастрированных крыс находились в состоянии нормальной секреции, требуется экстракт либо из 300 г свежих бычьих яичек, либо из 500 мл человеческой мочи.

Ежедневно выделяется около 5 мг андростерона у мужчин и у женщин. Андрогенная активность этого соединения равняется приблизительно 0,1-ой активности тестостерона.

Диагностическое значение лабораторных исследований гонадотропной-эстринной системы

С точки зрения диагностики расстройств женского цикла большое значение имеет определение содержания фолликулостимулирующего гормона и эстрина в моче (слово «эстрин» применяется как обобщающее понятие различных эстрогенных веществ организма). С этой целью мы вполне можем довольствоваться полуколичественными способами определения. Известно, что выделение этих гормонов во время женского цикла обнаруживает периодические колебания. Именно поэтому одно определение уровня гормонов еще ни о чем не говорит (рис. 45). Кривая ясно показывает, что высокие или низкие показатели в определенном промежутке времени не говорят о наличии гипо- или гиперфункции.

Если определения уровня эстрина, произведенные в различные фазы цикла, указывают на гипоестринизм, этого еще мало. Один лечебный подход у нас будет при гипоестринизме в результате первичной овариальной гипофункции и совершенно другой — если гипоестринизм возник на почве гипофункции гипофиза. Тот факт, что первичная овариальная гипофункция является сильным раздражителем образования фолликулостимулирующего гормона в нормально функционирующей передней доле гипофиза, позволяет дифференцировать два типа гипоестринизма, связанных с различными уровнями эндокринной системы. На этом основывается правило, что *нельзя провести определение уровня эстрина, не определяя содержание фолликулостимулирующего гормона*, и еще одно важное правило: *определение концентрации*

гормона у женщин с менструальным циклом должно совершаться по крайней мере два или три раза за весь период цикла. Между двумя определениями должна протекать неделя.

ТАБЛИЦА VIII

	7-ой день	14-ый день	24-ый день
эстрин М. Е.	0—ниже 20	50—300	20—50
ФСГ	0—ниже 10	100—120 не патологическое	измеримый

Из таблицы ясно видно, что данные определения, произведенного на 7-ой день, мало о чем говорят. Во всяком случае на основе определения в этот день нельзя поставить диагноз гипогонадизма. Данные определения на 14-ый день дают одинаково высокие показатели в норме, и концентрация как эстрина, так и фолликулостимулирующего гормона резко повышается. Определение, сделанное во время овуляции, наоборот, не позволяет поставить диагноз гипергонадизма. Если уровень эстрина на 24-ый день будет около 100 М. Е., с уверенностью можно сказать, что у больной имеется гиперэстринизм.

Секреция гормонов в отдельные периоды нормального цикла достигает такой степени, что позволяет определить фолликулярный гормон в течение всего цикла, а фолликулостимулирующий гормон — только в один-два дня до или после овуляции. Таким образом, у нормально менструирующей женщины, по всей вероятности, получаются следующие данные:

1. В моче содержится эстрин, но не содержится ФСГ. Это значит, что состояние равновесия ФСГ—эстрина нормальное (Чиллаг, 1954).

Кроме этого — по мнению Чиллага — могут быть еще следующие вариации:

2. В моче не содержится ни фолликулярный гормон, ни ФСГ. Как видно из таблицы, такая вариация — в начале цикла — соответствует нормальному гормональному равновесию. Если во время цикла такой результат повторяется, то с большей долей вероятности можно поставить диагноз гипофизарного гиповаризма.

3. В моче нет эстрина, но содержится ФСГ. Этот вариант говорит в пользу овариальной гипофункции. Такое состояние возникает на почве разрушения функционирующей паренхимы яичников вследствие воспаления или воздействия рентгеновскими лучами и, далее, у кастрированной женщины или в состоянии физиологической кастрации, т. е. в климактерическом периоде. Значение такого результата определения особенно возрастает, если путем более точного анализа выявляется повышенное содержание гонадотропного гормона в моче. Если содержание фолликулостимулирующего гормона превышает 40 К. Е., это считается всегда патологическим, за исключением периода овуляции.

4. В моче содержится и фолликулярный и гонадотропный гормон. Такое явление в норме наблюдается при овуляции и в первые дни менструации. Как видно из таблицы, все же имеется количественная разница между этими двумя состояниями. Именно поэтому нельзя довольствоваться одним определением и желательно повторить анализы через неделю.

5. Если моча содержит большое количество фолликулярного гормона и только незначительное количество ФСГ, возникает подозрение относительно возможности гиперэстринизма. Такое явление наблюдается в случае сохраняющегося фолликула (гландулярно-кистозной аплазии), пролифолликулиновой стадии пременопаузы с опухолей с эндокринной функцией, в том числе в случае карцином и опухолей гранулезной клетки.

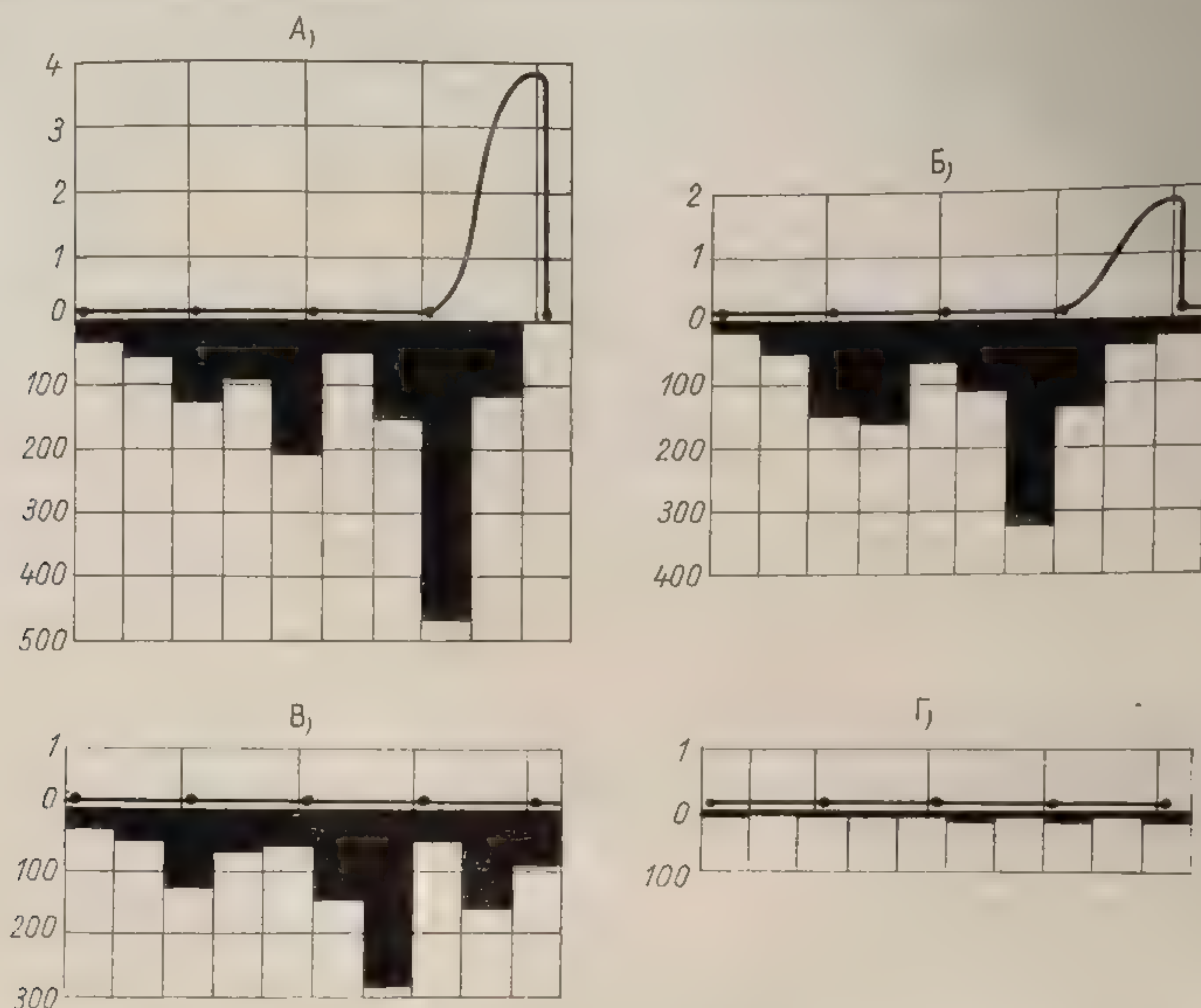


Рис. 48. Дифференцировка аменоррей на основании содержания эстрогенов крови и мочи (по Франку)

Кривая над нулевой линией изображает содержание эстрогенов в крови, столбики под нулевой линией изображают выделение эстрогенов. А) Нормальный цикл; циклические изменения со стороны эстрогенов крови и мочи. Б) Аменоррея с «подпороговым циклом». И здесь наблюдаются циклические изменения, но содержание эстрогенов в крови и их выделение с мочой незначительны. В) Аменоррея с низким уровнем эстрогенов крови, без циклических изменений. Выделение эстрогенов совершается циклически, но абсолютная величина их содержания мала. Г) Ациклическая аменоррея. Нет циклических изменений со стороны эстрогенов крови и мочи. Незначительные абсолютные величины

6. Если в моче одновременно содержится большое количество фолликулярного гормона и ФСГ, то в норме это соответствует овуляции. Большое содержание фолликулярного гормона и фолликулостимулирующего гормона вне периода овуляции указывает на гиперфункцию базофильных клеток передней доли гипофиза (болезнь Кушинга) или на беременность. Эти две возможности дифференцируются следующим образом: в первом случае наблюдается реакция, соответствующая содержанию фолликулостимулирующего гормона, заканчиваясь почти полным созреванием фолликулов (РПДГ—I), а во втором — наблюдается образование желтого тела и точечных кровоизлияний (РПДГ — II, III).

Вышеизложенные обобщения дают большей частью удовлетворительные сведения относительно гормонального расстройства менструального цикла. Так как различные по своему происхождению расстройства менструального цикла дают сходную клиническую картину, нельзя их дифференцировать друг от друга без соответствующего гормонального анализа. Аменорреи могут возникнуть как на гипогормональной, так и на гипергормональной почве. При недостаточной секреции фолликулостимулирующего гормона не наступает созревание фолликулов и они не вырабатывают эстрина, в результате чего возникает аменоррея. При чрезмерной секреции фолликулостимулирующего гормона менструальный цикл задерживается на стадии пролиферации, в результате чего опять-таки возникает аменоррея. Франк (1935) различает три типа аменоррей: 1. Аменоррея с подпороговым циклом, для которой характерен низкий уровень эстрина в крови и моче. 2. Ациклическое содержание эстрина в крови с пониженным, но типичным выделением. 3. Эстрин не содержится ни в крови, ни в моче или содержится только в незначительном количестве. Периодические изменения не наблюдаются даже при минимальном содержании эстрина. Дифференцирование, имеющее значение с лечебной точки зрения, возможно только с помощью гормонального анализа (рис. 48).

При овариальной гиперфункции выделение эстрина иногда достигает очень больших размеров. В то время как женщина за менструальный период в норме выделяет 1500 М. Е., при гиперэстринизме выделение может достичь 4000—10 000 М. Е. (Франк и сотр., 1934). Такое явление наблюдается в случае преждевременного полового созревания, в части ювенильных метроррагий, меноррагий и метроррагий. Это позволяет их дифференцировать от патологических маточных кровоизлияний, встречающихся при миоме матки, аднекситах, метритах, которые сопровождаются нормальным выделением эстрина.

Предменструальное напряжение кроме психических и физикальных изменений характеризуется еще и определенной гормональной картиной: выделение эстрина уменьшается (с нормальных 1500 М. Е. в месяц до 300 М. Е.) и одновременно с этим в крови обнаруживается такой высокий уровень эстрина, как при беременности (Франк, 1931).

Овариальные карциномы, саркомы и тератомы иногда сопровождаются усиленным выделением эстрогенных веществ. Рак коркового слоя надпочечников иногда сопровождается повышенным выделением эстрина, до 57 000 М. Е. (Франк, 1932).

При патологической беременности изменяется концентрация гонадотропного гормона и эстрина как в крови, так и в моче. Уменьшается секреция эстрина и прогестерона благодаря преждевременной «старости» синтициальной ткани ворсинок хориона (Тенни и сотр., 1940; Вислоцки и сотр., 1946). Соотношение активных и неактивных эстрогенов в моче отклоняется в сторону активных (Смит и сотр., 1937). Резко повышается уровень хориогонадотропина мочи (Смит и сотр., 1949). Диагноз угрожающей токсемии беременности с большей вероятностью можно поставить на основании изменения гормонального зеркала. Выделение хориогонадотропина между 25—35 неделями превышает 2000 К. Е./литр в 80% случаев, т. е. за 6—8 недель до появления клинических признаков. В то же время уменьшается выделение прегнандиола (Анзельмино и сотр., 1931; Смит и сотр., 1937, 1940).

В случае *хорионэпителиомы* и *пузырного заноса* содержание хориогонадотропина в крови и моче иногда достигает 40 000—100 000 К. Е. (Франк, 1935).

При *гипогонадизме* у мужчин не менее важно решить вопрос о том, чем вызвано нарушение сперматогенеза и образование тестостерона: расстройством гонадальной функции или нарушением деятельности гипофиза. *Гипогонадизм* перед достижением полового созревания чаще всего возникает на почве гипофункции передней доли гипофиза, являющейся гипоталамической по своему происхождению. В этих случаях содержание гонадотропного гормона в моче не достигает даже 10 М. Е. Часть случаев *гипогонадизма* после наступления половой зрелости (евнухизм) является по своему происхождению первично-гонадальной. В этих случаях увеличивается содержание гонадотропного гормона в моче. Дифференцировать их друг от друга необходимо с лечебной точки зрения.

Первичный гипергонадизм у мужчин встречается довольно редко. Предпубертатная форма первичного гипергонадизма является результатом опухоли интерстициальной клетки. Клинической картине в этом случае придается большее значение, чем определению содержания андростерона мочи. *Вторичный гипергонадизм* встречается при болезни Кушинга, при этом наблюдается усиленное выделение фолликулостимулирующего гормона. Повышенное содержание «второго мужского гонада» — 17-кетостероидов коры надпочечников — является в этих случаях более важным, чем определение андростерона.

При *крипторхизме*, если опущение яичек затруднено в результате механических причин или первичной эктопии их, иногда увеличивается содержание фолликулостимулирующего гормона в моче после наступления половой зрелости (Хесс и сотр., 1937). Если крипторхизм осложняется евнухоидизмом (что встречается часто), тогда в моче не обнаруживается фолликулостимулирующего гормона.

У мужчин некоторые опухоли, связанные с гонадами, сопровождаются усиленной выработкой половых гормонов. Таким образом, злокачественные опухоли яичек (*тератомы*, *аденокарциномы*, *семиномы*, *хорионэпителиомы*) сопровождаются усиленным выделением гонадотропного гормона (50—40 000 М. Е./литр). Фергуссон (1933) обнаружил только фолликулостимулирующий гормон; Франк (1935) доказал наличие 1000—10 000 К. Е. хориогонадотропина. В последнем случае больные выводили с мочой до 25—250 М. Е./литр эстрина. В крови эстрин обнаружить не удалось. Высокое содержание эстрина встречается при *гинекомастии* (Гешиктер и сотр., 1934; Тоумбли, 1944). Это частично объясняется не усиленной выработкой гормона, а недостаточным расщеплением его благодаря нарушению функции печени. Секреция эстрина и фолликулостимулирующего гормона уменьшается при *раке предстательной железы* (Скотт и сотр., 1942).

Значение лабораторных исследований адrenокортикотропной-кортикоидной системы в невроэндокринной диагностике

Кроме фолликулостимулирующего гормона, в базофильных клетках передней доли гипофиза образуется еще гормон, стимулирующий корковый слой надпочечников (*адrenокортикотропный гормон*, АКТГ). Этот гормон не только стимулирует работу коркового слоя надпочечников, но является

«тропным гормоном» коркового слоя надпочечников. При недостатке гормона наступает атрофия коры надпочечников. Дачей АКТГ можно предотвратить возникновение атрофии коркового слоя надпочечников после удаления гипофиза. Адrenокортикотропный гормон оказывает непосредственное воздействие на корковый слой надпочечников, изменяя его тканевую структуру и химический состав.

Под влиянием высокомолекулярного АКТГ корковый слой надпочечников вырабатывает 3 типа кортикостероидов, проявляющих, в зависимости от химической структуры, 3 типа действия: 1. *минералокортикоиды*, главным представителем которых является *альдостерон*. Кортикостероиды этого типа принимают участие в водно-солевом обмене организма. 2. *Глюкокортикоиды*, усиливающие протеолитические процессы и глюконеогенез (таким соединением является, например, *17-гидрокси-11-дегидрокортикостерон*, т. н. соединение «Е»). 3. *Стероиды сексуально-гормоноподобного действия* (например, *17-кетостероиды андрогенного действия*). Все три разновидности функций связаны с различными зонами коркового слоя надпочечников: в *zona glomerulosa* образуются минералокортикоиды, *zona fasciculata* вырабатывает глюкокортикоиды и *zona reticularis* является местом образования 17-кетостероидов. Трудно согласиться с утверждением *Селье*, по которому передняя доля гипофиза вырабатывает якобы три разные типа адrenокортикотропного гормона для регуляции этих функций. Во всяком случае, вопрос еще остается открытым. Несомненно, что главная функция АКТГ состоит в стимуляции секреции глюкокортикоидов. В отношении минералокортикоидной функции не исключена возможность регулирующего влияния гормона роста. По-видимому, андрогенные кетостероиды усиленно образуются под влиянием АКТГ, но весьма вероятно, что лютеинизирующий гонадотропный гормон тоже принимает участие в регуляции секреции андрогенных кетостероидов.

Изменения коркового слоя надпочечников, возникшие под влиянием АКТГ, могут лечь в основу *биологического определения АКТГ*. Разработка таких способов чрезвычайно затруднена тем, что концентрация АКТГ в крови и моче очень незначительна. В некоторых случаях гиперфункции (базофилизм), он может достигнуть такой концентрации, которая уже позволяет провести определение гормона. Способы количественного определения АКТГ в настоящее время позволяют анализировать эффективность лишь очищенных препаратов или служат только для экспериментальных целей.

Стероиды коркового слоя надпочечников являются более простыми, точно определенными соединениями, позволяющими провести анализ химическими способами. В клинике за последнее время получило широкое распространение определение нейтральных 17-кетостероидов. Химическое и количественное определение 11-оксикетостероидов является еще слишком сложным для того, чтобы оно получило широкое применение в клинике.

В клинической практике порой очень трудно определить точное место происхождения какого-то заболевания, клинически проявляющегося гирсутизмом, расстройством менструации и ожирением. Встает вопрос, с чем связано заболевание первично: с гиперплазией или аденомой базофильных клеток передней доли гипофиза или повреждением коры надпочечников?

В решении этого вопроса даже сегодня главная роль отводится клинической картине и осмотру больных, и все же при постановке диагноза трудно обойтись без биологического или химического определения соответствующих

гормонов. Особенно важно определение АКТГ-кортикоидного зеркала при диагностике гиперфункциональных заболеваний этой системы. Корковый слой надпочечников в ответ на воздействия АКТГ не в состоянии реагировать усилением функции при аддисоновой болезни, следовательно, невозможно обнаружить увеличение содержания соединений типа кортизона с помощью биологических проб. При гипофизарной гипадрии усиливается секреция кортизона под влиянием экзогенного и эндогенного АКТГ, мобилизованного с помощью адреналина.

Выявление АКТГ

Адренокортикотропный гормон состоит из 39 аминокислот, образующих цепь со свободной аминогруппой на одном и свободной карбоксильной группой на другом конце цепи. АКТГ различных видов животных имеет одинаковое строение с незначительными структурными отличиями (Ли и сотр., 1955; Шеперд и сотр., 1956; Белл и сотр., 1956).

Биологические пробы, служащие для выявления адренокортикотропного гормона, делятся на 2 группы: 1. пробы, изучающие непосредственное воздействие АКТГ на корковый слой надпочечников; 2. пробы, изучающие реакции со стороны гиперфункционирующей коры надпочечников.

Из способов первой группы наиболее широкое практическое применение получила т. н. проба истощения аскорбиновой кислоты, разработанная Сейерсом и сотрудниками (1942, 1948). Сущность пробы состоит в том, что после введения АКТГ уменьшается содержание аскорбиновой кислоты в коре надпочечников. Способ отличается чувствительностью и специфичностью. Уменьшение содержания аскорбиновой кислоты определяется следующим образом. У крысы после удаления гипофиза удаляется надпочечник с левой стороны, после чего ей внутривенно вводится АКТГ или препарат, содержащий АКТГ. Вслед за этим животное убивают, удаляют надпочечник с правой стороны и определяют содержание аскорбиновой кислоты в двух надпочечниках. Разница в содержании отражает уменьшение количества аскорбиновой кислоты, являющееся пропорциональным концентрации АКТГ исследуемого материала. Внутривенное введение 2 μ /100 г веса тела вызывает в среднем уменьшение содержания аскорбиновой кислоты в коре надпочечников на 43% (Сейерс и сотр., 1948).

Ряд других способов основан на том, что после введения АКТГ увеличивается вес атрофированных надпочечников у гипофизэктомированных крыс или введение АКТГ непосредственно после удаления гипофиза задерживает развитие атрофии надпочечников (Симпсон и сотр., 1943; Сейерс и сотр., 1943). За единицу принимается суточное количество АКТГ, выражаемое в миллиграммах, способное поддерживать вес надпочечников на постоянном уровне в течение 15 дней у 4-дневных крыс-самцов.

По способу Блументаля (1945) определяется число митотических клеток в коре надпочечников морских свинок после удаления гипофиза и последующего за этим введения исследуемого на наличие АКТГ материала.

Рейсс и сотрудники (1936) предлагают определять то количество АКТГ, которое необходимо для того, чтобы т. н. суданофильная зона, потерявшая липоиды после удаления гипофиза, снова приобрела нормальное содержание липоидов.

Общим недостатком этих способов является то, что они дают достоверные результаты только у гипопизэктомированных животных. У интактных животных любое вмешательство (например, введение инъекций, гемиадреналэктомия) влечет за собой мобилизацию (т. е. усиленную секрецию) эндогенного АКТГ. Некоторые авторы стараются введением кортикоидов подавлять секрецию АКТГ и тем самым обходиться без гипопизэктомии (Сейерс и сотр., 1947; Лонг, 1947; Баттле и сотр., 1953; Форгач и Хайду, 1954). Для получения такого эффекта у крыс требуются большие дозы (15 мг) ДОКА. По мнению Михайловой (1953), новорожденные крысы ведут себя так же, как гипопизэктомированные. Исходя из этого положения, она для своего способа, основанного на изучении обратного развития вилочковой железы, пользуется 4—14-дневными крысами.

Вышеприведенные способы достаточно чувствительны для того, чтобы с их помощью определить активность АКТГ в нормальной человеческой сыворотке после надлежащей экстракции. Так, по данным Грей и Парро (1953), концентрация АКТГ в сыворотке здоровых женщин 21—30-летнего возраста равняется в среднем 83 $\gamma\%$. Концентрация АКТГ в плазме — по данным этих авторов — при болезни Кушинга равняется 120—130 $\gamma\%$. Бронштейн и Трюхелла (1950) обнаружили большую активность плазмы — способом Сейерса — при болезни Кушинга, тяжелом операционном шоке и хронической декомпенсации. Активность плазмы при болезни Симмондса равняется почти нулю.

Адренокортикотропный гормон воздействует на обмен веществ через кортикоиды. Это позволяет получить косвенные сведения относительно секреции АКТГ. Анализ катаболизма белков не годится для практического применения. С этой целью больше всего годится изучение влияния АКТГ на углеводный обмен. При помощи соединений глюкокортикоидного типа («С» гормоны, sugar [сахар] гормоны) АКТГ усиливает глюконеогенез, вследствие чего увеличивается содержание гликогена в печени, уменьшается толерантность к углеводам и больные становятся резистентными к инсулину. На основании этого кривые нагрузки декстрозой, пробы на чувствительность к инсулину и сахарные кривые с адреналином применяются для изучения адренокортикотропной функции передней доли гипофиза. Часто встречаются высокие, с замедленным возвратом сахарные кривые при болезни Кушинга. По нашим наблюдениям, при болезни Кушинга довольно часто встречаются и низкие кривые с замедленным возвратом, что связано, как мы считаем, с протео-анаболическим действием гормона роста, противодействующего глюконеогенезу. Низкие сахарные кривые встречаются при гипопитуитаризме. Чувствительность к инсулину уменьшается при болезни Кушинга, одновременно с этим адреналиновая сахарная кривая повышается. При болезни Симмондса, больные обнаруживают чувствительность к инсулину и уровень сахара крови после введения адреналина не повышается лишь слегка.

Посредством кортикоидов АКТГ оказывает влияние на картину белых кровяных телец и выделение 17-кетостероидов. На этом основываются биологические пробы, о которых речь будет ниже.

Выявление кортикостероидов в крови и моче

Все физиологически активные кортикостероиды в химическом отношении характеризуются наличием кетонной группы у 3 углеродного атома и ненасыщенной связью (двойной) между 4 и 5 углеродными атомами. Уик и сотр. (1951) разработали способ, основанный на определении этой общей для всех атомной группы. Сущность определения заключается в следующем: экстрагируют 20 мл плазмы крови, и после изоляции кетонсодержащей части производится колориметрическое определение. Батт и сотр. (1953)

экстрагируют и изолируют 3-кетостероиды по методике Уика, но определение производят полярографически. Эти способы дают вполне совпадающие результаты. Концентрация 3-кетостероидов плазмы *здоровых мужчин и женщин* равняется 1,7—4,0 $\gamma/\text{мл}$ ($= 170\text{—}400 \gamma\%$). Концентрация кетостероидов плазмы у женщин, как правило, меньше, чем у мужчин. Суточное выделение при нелеченных случаях болезни Симмондса и аддисоновой болезни колеблется в пределах от 70 до 150 $\gamma\%$. При леченных случаях концентрация 3-кетостероидов плазмы равняется в среднем 70—300 $\gamma\%$. В 5 случаях синдрома Кушинга концентрация равнялась 400—1100 $\gamma\%$.

Несмотря на то, что способ Батта требует для своего проведения всего 6 часов, все же эти способы слишком сложны для широкого практического применения.

Нормально функционирующая кора надпочечников реагирует на введение АКТГ повышением уровня 3-кетостероидов плазмы. Этот факт позволяет дифференцировать гипофизарную гипадрению (гипадреническую форму болезни Симмондса) от первичной гипадрении (аддисоновой болезни).

Из общей группы 3-кетостероидов, заключающей в себе все биологически активные кортикостероиды, выделяются две подгруппы, отличающиеся друг от друга как в отношении химического состава, так и по своей биологической активности. Одна из этих подгрупп характеризуется и наличием альфа-кетоловой группы ($\text{CO—CH}_2\text{OH}$) у 17 углеродного атома.

Другая подгруппа 3-кетостероидов отличается тем, что у 17 углеродного атома имеется кетонная группа ($\text{C}=\text{O}$). Все эти соединения обладают андрогенным (маскулинизирующим) действием. Благодаря наличию такой атомной группы они легко определяются колориметрическим путем.

Стероиды, имеющие у 17 углеродного атома альфа-кетоловую группу, обнаруживают разную биологическую активность как в количественном, так и в качественном отношении. На основании отличающейся биологической активности и химической структуры эта группа делится дальше на следующие две группы: первая из них характеризуется наличием O или OH у 11 углеродного атома. Все стероиды подобной химической структуры усиливают процессы образования углеводов из белков (глюконеогенез). Представителями этой группы являются кортикостерон и гидрокортизон. Другая группа характеризуется «пустым» 11 углеродным атомом. Подобные соединения действуют главным образом на минеральный обмен, отсюда название: минералокортикоиды. Наиболее характерным представителем этой группы является дезоксикортикостерон.

Чтобы судить об активности коры надпочечников, достаточно определить совместно 17-кетол/гидрокси-кето/-стероиды, ибо редко встречается изолированное изменение различного типа кортикостероидов при отдельных заболеваниях.

Для общего определения обеих групп 17-кетостероидов были разработаны биологические и химические способы. С большинством биологических проб дают реакцию 11-окси- и 11-дезоксикортикостероиды, но не в одинаковой мере. Кортизон в больших дозах действует на обмен веществ так же, как например ДОК (Робертс и сотр., 1952). Соединения, не имеющие у 11 углеродного атома O , отличаются только тем, что не дают пробу с лейкопенией-эозинопенией.

Соединения, содержащие у 17 углеродного атома кетоловую группу, обладают благодаря этому редуцирующим свойством, что позволяет

разработать различные колориметрические способы определения. В основе способа Хоффманна и Штаудингера (1951), а также Пфелфера и Штаудингера (1952) лежит то, что гормоны коры надпочечников, содержащие в своем составе альфа-кетоловую группу, могут восстанавливать в щелочной среде бесцветную соль трифенилтетразолиумхлорида в темно-красный формазан, что легко фотометрируется. Сущность способа Херд—Собеля (1946) состоит в том, что стероиды с альфа-кетоловой группой восстанавливают фосфорную кислоту молибдена в молибден-синьку. Таким образом получается возможность колориметрического анализа. Этот способ позволяет определить восстанавливающую способность 10—100 γ стероидов надпочечника.

Выделение редуцирующих кортикостероидов, по данным Штаудингера и сотрудников, равняется: здоровый мужчина выделяет за сутки $700 \pm 50 \gamma$ гормона. Секреция здоровой, половозрелой женщины обнаруживает колебания в зависимости от менструального цикла. Выделение дает наивысшие показатели во время менструации: 700—900 $\gamma/24$ часа. После этого секреция уменьшается до 400—500 $\gamma/24$ часа, потом снова увеличивается. Сильно увеличивается секреция гормона коркового слоя надпочечников во время нормальной беременности, на 3—4 месяце она равняется 1700—2000 $\gamma/24$ часа. Низкие показатели встречаются до наступления половой зрелости и в старческом возрасте. В двух случаях плюригландулярной недостаточности выделение оказалось равным 187 $\gamma/24$ часа в одном и 195 $\gamma/24$ часа в другом случае. В одном случае болезни Кушинга выделение равнялось 200 $\gamma/24$ часа.

По данным Херда и сотрудников (1946), в моче обнаруживается больше редуцирующих стероидов. Они считают, что здоровый мужчина выделяет за сутки 1,53 мг редуцирующего гормона коры надпочечников. Секреция у здоровой женщины равняется 1,34 мг, у двухлетнего мальчика — 0,32 мг, у трехлетнего — 0,47 мг, у 5 1/2-летнего — 0,70 мг и у 7-летнего — 0,79 мг за сутки. Выделение при пангипопитуитаризме достигает 0,47—0,62 мг, при болезни Кушинга — 4,8 мг и при беременности — 2,48—2,63 мг за сутки.

Другие авторы определяют т. н. формальдегидрогенные кортикостероиды. В основе этих способов лежит то, что стероиды коры надпочечников, имеющие у 21 углеродного атома кетоловую боковую цепь окисляются при участии периодной кислоты. Формальдегид, образующийся в результате окисления, подвергается дистиллированию и потом определяется колориметрически (Коркоран и Пейдж, 1948; Догедей и сотр., 1948а, б). Данные, полученные Коркораном и сотрудниками, совпадают с данными Херда и сотрудников. По данным Коркорана, суточное выделение кортикостероидов у здоровых мужчин равняется в среднем $1,15 \pm 0,32$ мг, у здоровой женщины — $0,84 \pm 0,29$ мг за сутки. Секреция при болезни Кушинга 2,7—3,3 мг/24 ч, псевдогермафродитизме 1,1 мг/24 ч, арренобластоме 1,4 мг/24 ч и акромегалии 0,91/24 ч. Концентрация кортикостероидов плазмы — определяя по этому способу — оказывается одинаковой и у мужчин и у женщин: 0,11—0,42 мг%. По мнению некоторых авторов, способ Коркоран—Пейджа дает слишком высокие показатели благодаря образованию формальдегидов и фосфорлипоидов (Нелсон и сотр., 1952). Другой способ основан на реакции Портер—Сильбера, сущность которой заключается в следующем: кортикоиды благодаря содержанию кетоловой или алкогольной группы могут образовывать с фенолгидразином — в концентрированной серноокислой среде — оазон, подобно сахару (Портер и сотр., 1950; Циммерманн, 1955). Цветная реакция

с образовавшимся озазоном позволяет провести количественное определение кортикостероидов. Нормальные показатели у мужчин: 2,9—12,0 мг/24 ч, у женщин 1,1—8,6 мг/24 ч.

Разъединение 17-гидроксикортикостероидов на минералокортикоиды и глюкокортикоиды идет двумя путями: 1. с помощью биологических проб, 2. при помощи физико-химических способов. Из биологических проб больше всего имеют значение следующие пробы: проба переживания, определение мочевины крови, исследование задержки натрия, проба с выполнением мышечной работы, проба с исследованием отложения гликогена и проба Торна. С помощью первых трех проб определяются соединения типа ДОКА, но они дают слабоположительную реакцию и с соединениями типа кортизона. Последние три пробы, наоборот, являются специфическими для глюкокортикоидов и дают слабоположительную реакцию с минералокортикоидами. Проба Торна дает отрицательную реакцию с минералокортикоидами.

Проба переживания проводится на собаках или крысах. Определяется продолжительность времени переживания у крыс после адреналэктомии. Время переживания подопытной группы сравнивается с продолжительностью переживания другой группы животных, получавших экстракт, содержащий кортикостероиды. За единицу принимается то количество гормона, которое при подкожном введении в течение 20 дней может поддержать жизнь у 80% подопытных животных — 4-недельных крыс-самцов так, чтобы каждое животное за 20-дневный период прибавляло в весе минимум 20 граммов.

Далее был разработан простой, чувствительный и быстрый способ, при котором крысы через 12—24 часа после адреналэктомии подвергаются голоданию и жажде и помещаются в холодильник при температуре —2, —5 градусов. Подопытные животные троекратно получают исследуемый материал с трехчасовым перерывом между отдельными инъекциями. За единицу принимается наименьшее количество гормона, необходимое для того, чтобы 25% леченных подопытных животных остались в живых, тогда как 25% нелеченных погибают. Большим недостатком этой пробы — с точки зрения практического применения — является то, что для одного опыта требуются 18 животных (Дорфманн и сотр., 1946а, б). По другому способу изучается наименьшее количество гормона, необходимое для того, чтобы животные после адреналэктомии не убывали в весе и сохраняли нормальный уровень мочевины и азота крови (Кутц, 1931; Херрон и сотр., 1932; Кертленд и сотр., 1936; Олсон и сотр., 1944).

Для определения минералокортикоидов часто пользуются их воздействием, оказанным на обмен веществ натрия, калия и на коэффициент натрий/калий в моче. С помощью применения радиоактивных изотопов легко можно изучать действие минералокортикоидов на электролиты (Дорфманн и сотр., 1947, 1950; Спенсер, 1950; Симпсон и сотр., 1952).

Исследование задержки натрия основано на том, что животные под влиянием действия минералокортикоидов ретенируют натрий, т. е. поваренную соль. Проба проводится на собаках, определяется выделение натрия в шестичасовых периодах. Одна десятая часть исследуемого материала, вызывающая такую же задержку натрия, как 0,7 мг дезоксикортикостерона у той же собаки, — принимается за единицу задержки натрия (Хартман и сотр., 1941; Олсон и сотр., 1944).

Проба с плаванием является модификацией пробы переживания. Крысы с грузом на хвосте опускаются в воду. Степень погружения животных в воду

точно отражает у них истощение сил. Адреналэктомированные животные под влиянием экстрактов коркового слоя надпочечников держатся над уровнем воды дольше, чем контрольные (Гаренстром и сотр., 1937).

Из биологических проб, характерных для глюкокортикоидов 17-кетостероидов, наиболее широкое практическое применение получила проба с выполнением мышечной работы, разработанная Ингле (1936, 1944). Способ основан на том, что здоровая анестезированная крыса способна выполнять большую работу в течение нескольких дней под влиянием раздражения икроножной мышцы фарадическим током. После удаления коры надпочечников животные теряют работоспособность уже через несколько часов. Введение 11-оксистероидов полностью восстанавливает их работоспособность. Для этого способа требуются крысы стандартного веса, они должны содержаться на определенном корме, и кроме этого нужна специальная аппаратура.

Для определения глюкокортикоидов применяется проба изучения отложения гликогена. Проба проводится на адреналэктомированных мышах (Дорфманн и сотр., 1946а, в; Дорфманн, 1949) или крысах (Веннинг и сотр., 1946). Адреналэктомированные мыши через определенный промежуток времени получают экстракт вместе с глюкозой, в количестве 1,4 мл экстракта + 70 мл глюкозы. После удаления печени гликоген гидрализуются и определяется количество глюкозы. Содержание гликогена выражается отношением глюкозы печени в мг/100 г веса тела. Содержание гликогена в печени у контрольных адреналэктомированных животных равняется $12,4 \pm 1,8$ мг/100 г веса тела. Мыши имеют больше преимуществ для этой пробы, т. к. являются более чувствительными, чем крысы (Ниссим, 1953). Данные, полученные отдельными авторами, сильно расходятся. Чувствительность различных штаммов животных тоже неодинакова. При этих пробах можно получить, правда, очень слабую, положительную реакцию с минералокортикоидами.

Доугерти и сотр. (1943) предложили применить уменьшение числа лимфоцитов в качестве биологической пробы для изучения активности глюкокортикоидов. Позже Торн и сотрудники (1948) предложили с этой же целью определить число эозинофилов. Последняя проба является в сущности двойной пробой, ибо одновременно изучают уменьшение абсолютного числа эозинофилов, циркулирующих в крови и изменение коэффициента мочевого кислоты/креатина в моче через 4 часа после внутримышечного введения 25 мг АКТГ. Если число эозинофилов через 4 часа после введения АКТГ уменьшается на 50% по сравнению с исходным числом или коэффициент мочевого кислоты/креатин увеличивается на 50% по сравнению с исходным (в среднем 0,5), тогда это означает хорошее функциональное состояние коркового слоя надпочечников и с большей долей вероятности может быть исключена возможность корковой недостаточности. Надо учитывать, что коэффициент мочевого кислоты/креатин может давать ложные сведения в случае уменьшения количества клубочковой фильтрации или при патологическом усилении образования мочевого кислоты. При сильном перенапряжении организма нормально функционирующая кора надпочечников может истощаться настолько, что временно теряет способность реагировать усиленным выделением глюкокортикоидов в ответ на воздействие АКТГ. При этом, конечно, не будет ни эозинопении, ни увеличения коэффициента мочевого кислоты/креатин. В этих случаях, естественно, было бы ошибкой поставить диагноз хронической недостаточности коры надпочечников. Клиническое

наблюдение больных и повторные анализы оберегают нас от подобных ошибок.

В норме у человека после внутримышечного введения АКТГ наблюдается увеличение содержания 17-гидроксикортикостероидов крови с наступлением максимального подъема через 1—2 часа после впрыскивания. Уже небольшое изменение уровня кортикоидов влечет за собой возникновение значительной эозинопении и лимфопении. Интересно отметить, что в то время как внутримышечное или подкожное введение 30 мг АКТГ вызывает лишь незначительное повышение уровня стероидов, введение 5 мг АКТГ на протяжении 24 часов вызывает очень большое повышение уровня кортикостероидов. Через 4 часа после прекращения инфузии уровень стероидов возвращается к исходной величине (Ингле, 1950; Нелсон и сотр., 1951; Нелсон, 1953).

Рекант и сотрудники (1950) доказали, что после внутривенного или внутримышечного введения адреналина наступает эозинопения у здоровых людей. В опыте на крысах удаление гипофиза или коркового слоя надпочечников защищает животных от возникновения эозинопении. Это свойство адреналина (мобилизация АКТГ) лежит в основе модификации пробы Торна. По этой модификации вводится 0,3 мл 1 : 1000 раствора адреналина подкожно или 0,2 мл в 200 мл физиологического раствора в виде внутривенного вливания в течение 60 минут. Через 4 часа берут кровь и количество сосчитанных эозинофилов сопоставляется с количеством эозинофилов крови до начала опыта. Уменьшение числа эозинофилов менее чем на 50% указывает на недостаточность коры надпочечников или передней доли гипофиза. Достоверность пробы оспаривается, т. к. нет еще доказательств в пользу усиленной секреции кортикоидов у здоровых людей под влиянием адреналина. Поэтому проба применяется реже.

Благодаря своей простоте (трудоемкое определение коэффициента мочевого кислоты креатинина обычно не делается) проба Торна получила широкое распространение и послужила причиной множества необдуманных работ и умозаключений. Тщательное изучение литературы этого вопроса убедило нас в том, что проба, хотя и является хорошим индикатором активности глюкокортикоидов, все же сама по себе недостаточна для того, чтобы судить о функции коры надпочечников.

Правда, все эти пробы дают возможность дифференцировать две большие группы 17-кетостероидов, но в настоящее время уже имеются более точные способы разъединения и количественного определения минералокортикоидов и глюкокортикоидов. С помощью бумажной и колонной хроматографии, т. е. физико-химическим путем, можно разъединить кортикостероиды по различной скорости «бега» и путем сравнения со стандартными растворами их можно идентифицировать. После элюирования отдельно «бегущих» частей можно провести количественное определение либо колориметрическим путем, либо при помощи флуоресценции (Заффарони и сотр., 1950; Буш, 1952; Пфедфер и сотр., 1952; Нелсон и сотр., 1952). Эти способы не годятся для диагностического применения. Возможно, что в отдельных случаях болезни Кушинга больше выражено увеличение количества 17-гидроксикортикостероидов крови, нежели кортикостерона. Хроматографический анализ экстрактов мочи является более сложным, чем хроматографирование крови. По данным определения Буша (1953), концентрация 17-гидроксикортикостероидов крови при болезни и синдроме Кушинга равняется в среднем 20 γ%. Для

определения берется 25—30 мл крови. В одном случае *токсемии беременности* концентрация 17-гидроксикортизона в крови была 27 $\gamma\%$ и кортикостерона 83 $\gamma\%$ — непосредственно перед родами, т. е. оба показателя были очень высокими. Через сутки после родов кортикостерон исчез из крови, но концентрация 17-гидрокортикостерона крови все еще оказалась равной 17 $\gamma\%$. Над улучшением этих способов, позволившим бы их клиническое применение, по нашему мнению, стоит потрудиться. Хроматографический способ дает ценные данные и в отношении секреции альдостерона.

Кора надпочечников у здоровых людей вырабатывает 17-кетостероиды *андрогенного действия*, обладающие — наподобие андрогенному стероиду яичка, тестостерону — анаболическим действием на азотистый обмен (задерживает азот в организме). Усиленная секреция 17-кетостероидов андрогенного действия вызывает у женщин *вирилизм* (кортикогенитальный синдром). Андрогенные стероиды коркового слоя надпочечников выводятся с мочой либо в неизмененном виде, либо в составе различных соединений, либо как продукты распада первоначальных соединений и могут быть определены с помощью химических или — как тестостерон яичка — *биологических способов*. Нейтральные 17-кетостероиды мочи только отчасти происходят от 17-кетостероидов коркового слоя надпочечников, так как они могут происходить и от 11- и 11,17-оксистероидов. Не все 17-кетостероиды являются андрогенами, среди них имеются неактивные соединения с точки зрения биологического действия. Все же выделение 17-кетостероидов более или менее отражает андрогенную функцию коры надпочечника. У женщин 17-кетостероиды мочи происходят почти полностью из коры надпочечников, тогда как у мужчин часть их происходит из яичек. В основе принципа определения общего 17-кетостероидов лежит их освобождение из соединения путем кислого гидролиза с последующим экстрагированием при помощи эфира. После удаления феноловых и кислых загрязнений в осадке остаются нейтральные 17-кетостероиды, к которым прибавляется в щелочной среде метадинитробензол. Таким образом получается красное окрашивание осадка, что позволяет провести фотометрический анализ. Данная цветная реакция была разработана Циммерманном (1935). Каллоу (1938) и сотрудники видоизменили реакцию Циммерманна, а другие авторы модифицировали эту видоизмененную Каллоу реакцию Циммерманна. Во всех этих модификациях старались освободиться от мешающего влияния кетонсодержащих хромогенных веществ мочи.

Что касается *диагностического значения определения выделения 17-кетостероидов*, мнения в литературе по этому вопросу расходятся. Мы, после проведения исследования относительно выделения 17-кетостероидов у нескольких сот здоровых людей и больных эндокринными заболеваниями, убедились в важности этого способа с точки зрения оценки функционального состояния коркового слоя надпочечников, а в некоторых случаях — базофильной функции гипофиза. Нами был модифицирован способ Каллоу. Этим способом были получены следующие показатели в норме: *взрослый мужчина* в возрасте до 45 лет выделяет с мочой за сутки в среднем 14 мг. *Взрослая женщина* выделяет за сутки в среднем 12 мг. Наши данные совпадают с данным Соффера (1946), изложенными в его монографии. По его данным, выделение 17-кетостероидов у взрослых мужчин равняется 15 мг в сутки, а у взрослых женщин — 10,2 мг. Большинство литературных данных утверждает, что выделение 17-кетостероидов у женщин не изменяется во

время цикла. При болезни и синдроме Кушинга суточное выделение в среднем равняется 20—24 мг. У сорокалетней женщины, страдающей вирилизмом, нам удалось наблюдать огромное суточное выделение, равное 670 мг за сутки (Комарови, Юлес, 1953). При раке вилочковой железы (подтверждено данными вскрытия), осложненном вирилизмом, суточное выделение превышало 40 мг. Суточное выделение у наших больных с болезнью Симмондса равнялось в среднем от 1,8 до 3,0 мг. Наши больные аддисоновой болезнью выделяли за сутки 2—3 мг.

В литературе мы можем встретиться со следующими данными: мужчины выделяют вообще на 35% больше 17-кетостероидов, чем женщины. До наступления половой зрелости и после климакса (у мужчин старше 45 лет) выделение уменьшается. Во время сна выделяется меньше 17-кетостероидов, чем в состоянии бодрствования (Уилльямс, 1950).

По данным Кенигсберга и сотрудников (1949), дети до 5 лет выделяют за сутки 1,4 мг, от 5 до 12 лет — 3,8 мг. Мужчины от 13 до 16 лет выделяют за сутки 9,4 мг, от 17 до 34 лет — 18,0 мг, от 35 до 49 лет — 15,0 мг и от 50 до 75 лет — 9 мг. По литературным данным, взрослый здоровый мужчина от 20 до 40 лет выделяет за сутки 6—28 мг 17-кетостероидов, женщины того же возраста — от 4 до 17 мг.

Несмотря на большие колебания полученных данных, при определении выделения 17-кетостероидов можно с уверенностью положиться на данные одной и той же лаборатории, если определение производится надежным методом. Ошибочные низкие показатели почти всегда находят свое объяснение в неправильном собирании мочи.

Наш опыт, совпадающий с литературными данными, указывает на то, что выделение 17-кетостероидов при болезни Симмондса и аддисоновой болезни ничтожно или же равняется нулю. Гиперфункционирующие опухоли коры надпочечника нередко сопровождаются повышенным выделением, превышающим 100 мг за сутки. При болезни Кушинга усиливается выделение, правда, нормальные показатели еще не исключают возможность базофилизма. Интересно отметить, что при арренобластоме выделение 17-кетостероидов или не повышается, или повышается лишь незначительно.

Важно знать, что примерно 50% тестостеронпропионата, введенного с лечебной целью, выводится с мочой в виде 17-кетостероидов. Отсюда правило: нельзя давать больным препараты тестостерона по крайней мере за две недели до намеченного определения кетостероидов.

Фрейм (1944) разработал способ, позволяющий разъединить 3-альфа и 3-бета-кетостероиды с помощью дигитонина и потом отдельно определить их. Альфа-кетостероиды, являющиеся ненасыщенными соединениями, происходят из надпочечников, так и из гонад. Бета-кетостероиды, по всей вероятности, как из надпочечников, так и из гонад. В норме бета-фракция кетостероидов происходит только из надпочечников. В норме бета-фракция составляет всего 10—15% общего выделенного количества кетостероидов. При опухолях коры надпочечников увеличивается общее выделение нейтральных 17-кетостероидов и вместе с этим увеличивается и процентное соотношение бета-фракции. Особенно сильное увеличение бета-фракции наблюдается при раке коркового слоя надпочечников. Наиболее известные представители этих двух фракций: из альфа-кетостероидов — андростерон и 3-альфа-гидроксиэтиохоланон-17, из бета-кетостероидов — дегидроизоандростерон и изоандростерон. Разграничение этих групп имеет диагностическое значение.

Дингемансом и его сотрудниками (1946) разработан способ хроматографического определения 17-кетостероидов мочи для клинического применения. Этот способ дает 7 зубцов хроматографической кривой. При раке коры надпочечников обнаруживается добавочный, 8-ой зубец. Из-за сложности этот способ не мог получить широкого распространения. Несмотря на это, способ полезен тем, что дает возможность открыть отдельные стороны деятельности коры надпочечников (Фаредин и сотр., 1956, 1957; Юлес и сотр., 1960). Данные одного нашего наблюдения и подробный разбор их на основании хроматографического анализа будут изложены в соответствующей главе специальной части. За последнее время были разработаны способы хроматографии на бумаге для разделения 17-кетостероидов. Мы имели возможность убедиться в приемлемости способа Штарка и сотрудника (1959), модифицированного нами (Фехер, Холло, Корейф, 1960).

Казалось непонятным и послужило поводом для недоразумений, почему неочищенные экстракты коры надпочечников давали иногда большую активность при биологических пробах, чем очищенные кортикостероиды. С другой стороны, известно, что минералокортикоиды при биологических пробах обнаруживают глюкокортикоидный эффект, а глюкокортикоиды, наоборот, минералокортикоидное действие. Далее, неясно, почему АКТГ оказывает воздействие почти исключительно только на секрецию глюкокортикоидов и не влияет на секрецию минералокортикоидов. Недостатка в гипотезах нет, но все же чувствуется, что относительно функции коры надпочечников мы располагаем пока очень ограниченными сведениями. Определение химической структуры альдостерона, этого столь активного стероида коркового слоя надпочечников, вероятно, сможет разрешить противоречивость данных литературы. Это соединение в растворенном состоянии находится в виде двух взаимно уравновешенных форм.



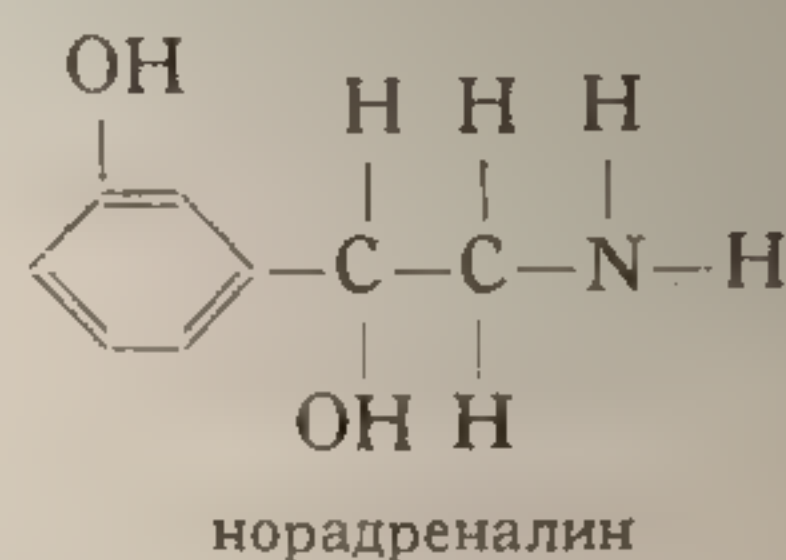
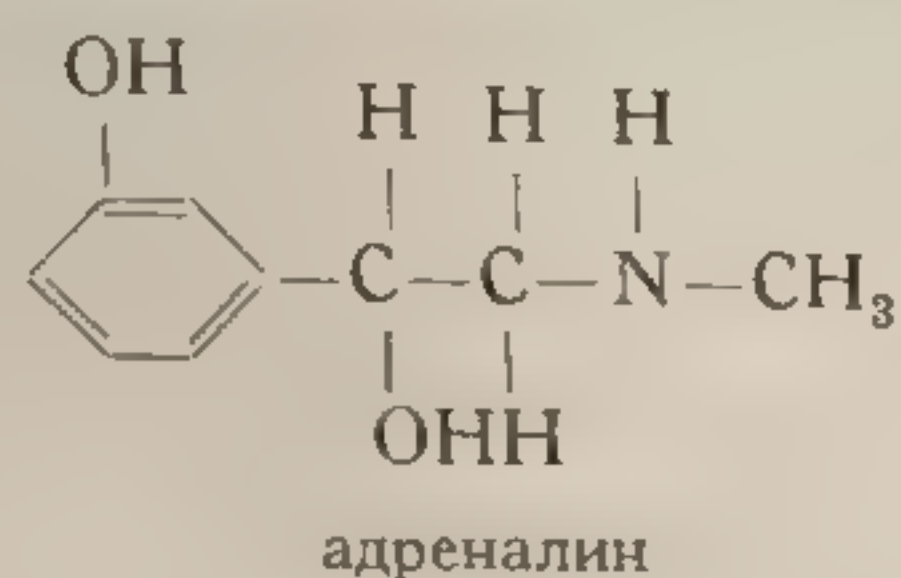
Первая формула является глюкокортикоидом, вторая по своему действию — минералокортикоидом, так как О у 11-углеродного атома окружен кольцом и, как таковой, является «дезоксисоединением». В соответствии с этой структурой альдостерон обнаруживает одновременно и минералокортикоидное и — хотя в меньшей степени, но все же выраженное — глюкокортикоидное действие.

Лабораторная диагностика расстройств мозгового слоя надпочечников

Гипофункция мозгового слоя надпочечников не проявляется в виде самостоятельного заболевания. Большое значение имеют опухоли мозгового слоя надпочечников, приводящие к гиперфункции мозгового вещества (феохромоцитомы). При этом благодаря усиленному образованию адреналина или норадреналина возникает тяжелое заболевание: пароксизмальная гипертония. Поэтому важной диагностической задачей является выявление повышенной концентрации адреналина в крови. Эта задача, однако, еще

далеко не решена, отчасти из-за сложности методики, отчасти из-за неспецифичности применяемых реакций.

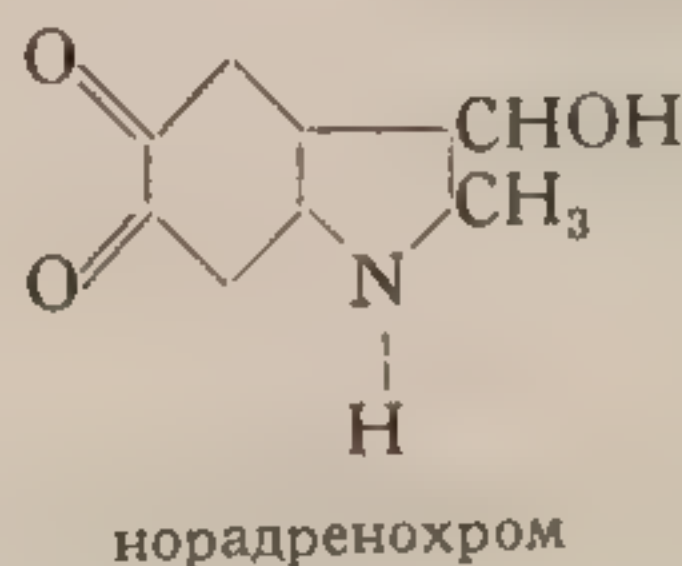
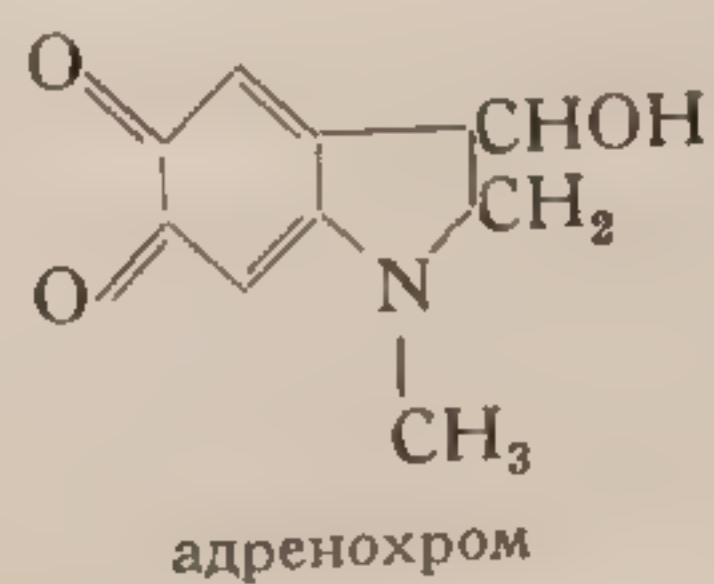
Адреналин и норадреналин в химическом отношении являются хорошо дефинированными соединениями, отличающимися друг от друга одной метиловой группой. Их можно получить синтетическим путем.



Оба соединения являются симпатическими медиаторами. Их действие на человека различно, ибо под влиянием инфузии адреналина наступает вазодилатация, а под влиянием норадреналина вазоконструкция. В отличие от норадреналина, адреналин стимулирует работу сердца и увеличивает его ударный объем. Под влиянием адреналина повышается только систолическое давление, норадреналин повышает и диастолическое давление. Под влиянием адреналина наступает повышение уровня сахара крови приблизительно в четыре раза большее, чем под влиянием норадреналина (Гольденберг и сотр., 1949).

Адреналин образуется не только в мозговом слое надпочечников, но и в других местах организма (т. н. *хромаффинных тканях*).

В основе химического определения этих соединений лежит способность их окисляться различными веществами или восстанавливать другие соединения. При этом образуются продукты окисления, в том числе красный по цвету *адренохром* и *норадренохром*.



Имеются цветные реакции, позволяющие дифференцировать эти два гормона (Айлер, 1950). Можно определить норадреналин (при его наличии) с помощью флуоресцентной спектрофотометрии (Хеллер и сотр., 1950а, б).

Для определения адреналина и норадреналина можно воспользоваться их многочисленными биологическими действиями, правда, эти способы не являются специфическими. Наиболее распространенным из них считается способ, изучающий явление торможения на кишечной петле, позволяющий доказать наличие адреналина даже при разбавлении в 500 миллион раз (Сугавара, 1927). С целью определения адреналина можно измерять изменение кровяного давления у децеребрированных кошек (Томпсон, 1945), изучать сосудосуживающий эффект перфузии адреналина на изолированной лапке обезглавленной лягушки (Лёвен, 1904; Тренделенбург, 1910). Были разработаны способы изучения влияния адреналина на матку (Дейл и сотр., 1912/13), денервированную радужную оболочку (Сугавара, 1927),

иссеченный глаз (Эрманн, 1905) и денервированное сердце (Вада и сотр., 1935). По методу «сава-кармана» определяется количество крови, протекающей через надпочечники за одну минуту и концентрация адреналина этой крови либо путем изучения тормозного влияния на отрезок кишечника кролика, либо путем изучения возбуждающего действия адреналина, оказанного на матку небеременной крольчихи (Рогофф, 1935).

В состоянии покоя концентрация адреналина в крови меньше, чем $1 : 1\,000\,000\,000$ (Селье, 1947). В периферической венозной крови содержится $0,0000001$ мг адреналина на литр. Оба надпочечника здорового, весом в 60 кг мужчины вырабатывают за сутки около 6 г адреналина (Грольман, 1947). В обоих надпочечниках содержится приблизительно 10 мг адреналина (Селье, 1947), что в пять раз больше, чем внутривенная смертельная доза. Становится понятным, почему иногда попадает смертельная доза адреналина в кровоток при надавливании на надпочечники во время операции на них. Опасность особенно велика при операциях по поводу феохромоцитом.

Здоровые люди выделяют с мочой за сутки около 20—40 μ адреналина и норадреналина (Энгель и сотр., 1950).

В литературе мало сообщений о случаях феохромоцитом (до 1950 года всего 185), но исходя из того, что в части случаев наблюдается постоянное повышение кровяного давления, можно предполагать, что это заболевание встречается гораздо чаще, чем мы подозреваем на самом деле.

В настоящее время наиболее надежным способом следует считать определение содержания катехоламина в моче и крови (Айлер, 1951; Мултон и сотр., 1955). Если выделение катехоламина превышает 80 μ , то с большей долей вероятности можно думать о феохромоцитоме.

Лабораторная диагностика тиреотропной-тиреоглобулиновой системы

Тиреотропный гормон оказывает свое действие в первую очередь на щитовидную железу. Сущность его сводится к следующему: под влиянием воздействия тиреотропного гормона эпителиальные клетки, выстилающие стенки ацинусов щитовидной железы, гиперплазируются. С их стороны наблюдаются гистологические признаки гиперфункции. Щитовидная железа не в состоянии задерживать в себе свой собственный гормон, коллоид. В результате этого уменьшается содержание тиреоглобулина в щитовидной железе, гормон которой после поступления в кровообращение связывается с белками. Таким образом, тиреотропная гиперфункция сопровождается увеличением содержания йодопroteинов крови.

Не все действия тиреотропного гормона осуществляются при помощи щитовидной железы. Таким действием являются, например, образование экзофтальма у молодых животных или увеличение содержания жиров в различных органах (кровь, печень, почки, селезенка и т. п.), а также повышение уровня кетоновых тел крови благодаря воздействию тиреотропного гормона на жировой обмен.

Возникновение экзофтальма под влиянием воздействия тиреотропного гормона наблюдается у животных после удаления щитовидной железы даже сильнее, чем у интактных животных. По данным исследований, проведенных за последние годы, можно отделить фактор, причиняющий возникновение экзофтальма, от тиреотропного гормона (см. специальную часть).

Под влиянием тиреотропного гормона гормон щитовидной железы, выброшенный на периферию, усиливает окислительные процессы в тканях путем воздействия на клеточные поверхности и клеточные мембраны, а также на ускорение кровотока. Он воздействует на рост, дифференциацию клеток, нервную возбудимость, на обмен веществ белков, углеводов, жиров, водно-солевой обмен и, далее, на обмен кальция, фосфора и оказывает решающее влияние на обмен йода в организме.

Как *протеогормон*, тиреотропный гормон выявляется пока только с помощью биологических проб. В части этих проб изучается непосредственное действие тиреотропного гормона на щитовидную железу. Это действие отражается в увеличении объема щитовидной железы, изменении гистологической картины и уменьшении содержания йода в щитовидной железе. Все эти изменения могут лежать в основе биологического определения гормона и даже в разработке полуколичественных способов. Эти способы до настоящего времени еще не получили распространения в клинической практике, так как они дороги и сложны. Без хорошей лабораторной методики диагностика гипертиреозов различного происхождения очень трудна.

Юнкманн и сотрудники (1932, 1938) для биологической пробы берут инфантильных морских свинок весом в 100—150 г. Способ основан на том, что под влиянием водных экстрактов гипофиза (тиреотропный гормон хорошо растворяется в воде) уже через 12—14 часов наблюдается набухание эпителиальных клеток в ацинусах щитовидной железы, протоплазма клеток становится зернистой и потом вакуолизируется. Протоплазма, до сих пор окрашивающаяся нейтрально, становится базофильной. Вакуолизация коллоида начинается со стороны эпителиального покрова ацинусов, потом полностью исчезает. Исследуемый материал вводится в течение трех дней, а на 4 день животных убивают. Готовят срезы щитовидной железы толщиной в 15 μ . За единицу принимается та наименьшая доза, которая вызывает четкие изменения со стороны щитовидной железы по крайней мере у одного из двух подопытных животных на четвертый день. К числу этих изменений относятся: начинающееся разрастание эпителия, локализованное в отдельных местах с характерными кубическими или цилиндрическими клетками, а иногда с начинающимся уменьшением количества коллоида. Изменения всего эпителиального покрова в ацинусах и наполнение коллоида вакуолями начинаются с края соответствуют двум единицам. Начиная с 4—8 единиц в день наблюдаются сильно выраженные изменения эпителиального покрова. Коллоид почти полностью отсутствует, или видны только следы его. На просвет ацинусов указывает лишь узкая щель.

Арон (1929, 1932, 1936) в разработанном им способе за индикатор тиреотропного действия принимает отчасти увеличение объема щитовидной железы, отчасти митозы.

Куры — цыплята первых дней жизни — тоже применяются в качестве подопытных животных (Коуп, 1938). Бергман и сотрудники (1939) в своих опытах сравнивали действие тиреотропного гормона на щитовидную железу морских свинок (самцов) и цыплят весом в 55 г. За единицу они принимают большее количество гормона, вызывающее увеличение объема щитовидной железы на 50% у морских свинок-самцов весом в 115 г, после пятидневного применения. Куры получают исследуемый материал в течение 4 дней, и за единицу действия принимается количество гормона, которое вызывает увеличение объема щитовидной железы в среднем на 20% у 20 подопытных

кур. Это количество соответствует приблизительно одной четверти единицы у морских свинок.

Единица Раулендс—Паркеса (1934) выражает общее количество гормона, распределенное на 5 дней, вызывающее удвоение веса щитовидной железы у морских свинок (самок) весом в 200 г.

Раусон и сотрудники (1938) измеряли высоту эпителиальных клеток щитовидной железы и на этом основании сделали заключение относительно содержания тиреотропного гормона исследуемого экстракта. *Месс* (1951) в своем опыте дает количественную оценку состояния эпителиальных клеток щитовидной железы на основании статистического анализа ядерной вариации.

Кайлер и его сотрудники (1936) разработали способ, основанный на изучении уменьшения содержания йода в щитовидной железе. Другие авторы изучают изменение содержания йода в щитовидной железе у молодых уток под влиянием дачи тиреотропного гормона (*Шокер и сотр.*, 1932).

Спаул (1942) в разработанном им методе в качестве подопытного животного применяет аксолотля.

Остальные способы выявления тиреотропного гормона основываются, собственно говоря, на биологическом и химическом выявлении или количественном определении гормона щитовидной железы, т. е. по сути дела на исследовании функционального состояния щитовидной железы. В части этих способов определяется потребление кислорода подопытными животными. Эти способы применяются только в экспериментальных работах, так как все они требуют сложной лабораторной аппаратуры.

Из косвенных способов выявления тиреотропного гормона наиболее важными являются способы, определяющие повышение уровня йодопротейнов крови или прием и выделение J^{131} щитовидной железой под влиянием воздействия тиреотропного гормона.

Внедрение применения радиоактивного J^{131} в диагностику заболеваний тиреотропной-тиреоглобулиновой системы обогатило нас новым способом.

Щитовидная железа при гипертиреозах жадно воспринимает йод, введенный в организм. В результате этого йод быстро исчезает из крови и, попадая в щитовидную железу, там временно задерживается, в моче его обнаруживается мало. Щитовидная железа при гипотиреозах плохо воспринимает йод. Йод при этом долго остается в крови и большое количество его выводится с мочой из организма. Путь радиоактивного J^{131} , введенного в организм, легко проследить в щитовидной железе, крови и моче. При усилении работы щитовидной железы дачей тиреотропного гормона со стороны йодного обмена подопытного животного наблюдаются такие же изменения, как у животного со спонтанным гипертиреозом. Тироксин задерживает J^{131} в щитовидной железе.

Джилленд и сотрудники (1953) разработали способ, состоящий из двух фаз: в первой фазе подопытные куры получают тироксин до введения J^{131} с целью задержки йода в щитовидной железе, во второй фазе опыта часть подопытных животных получает тиреотропный гормон, т. е. исследуемый экстракт. С помощью счетчика Гейгер—Мюллера специальной конструкции сравнивают выделение йода контрольной группы и группы, получившей тиреотропный гормон. Разница между двумя полученными данными отражает количество тиреотропного гормона. *Бейтс и сотрудники* разработали модифицированную методику титрования, основанную на изучении выделения J^{131} из щитовидной железы.

Под влиянием воздействия тиреотропного гормона кроме йодного обмена изменяется и обмен фосфора (Борелл и сотр., 1949). Применение радиоактивного фосфора позволяет исследовать эти изменения. Этот способ основывается на наблюдениях Кохера, сделанных им в начале этого столетия. Он доказал, что содержание фосфора и йода в щитовидной железе находится в обратной пропорции. По данным исследования Борелла, содержание фосфора в щитовидной железе морских свинок увеличивается после впрыскивания тиреотропного гормона, и это увеличение пропорционально высоте клеток. После этого было доказано, что под влиянием тиреотропного гормона усиленно воспринимается радиоактивный фосфор (P^{32}) (Борелл, Холмгрен, 1949). Дедман и сотрудники (1953), исходя из этих исследований, разработали новый способ определения тиреотропного гормона. Крысам после удаления гипофиза вводится внутривентриально 15 μ с P^{32} в 0,5 мл растворителя. Такая доза достаточна для того, чтобы можно было сосчитать содержание P^{32} в щитовидной железе. Восприятие P^{32} щитовидной железой выражается не процентным отношением к введенному количеству, а условными единицами, полученными путем деления числа Гейгер—Мюллера, установленного для щитовидной железы за секунду, на число P^{32} -стандарта, полученное тоже за секунду, и это частное умножается на тысячу. Полученный таким образом показатель приема P^{32} пересчитывается на 10 мг ткани щитовидной железы. Эти опыты лучше всего проводить на 6—7-недельных животных, весом в 100—120 г. Способ еще не пригоден для практического применения. Определение содержания фосфорлипидов в щитовидной железе также дает возможность для изучения содержания тиреотропного гормона (Флорсхейм и сотр., 1957). Для определения сравнительно небольших количеств тиреотропного гормона Мессом (1956) был применен метод изучения изменений кривых ядерной вариации.

Международная единица тиреотропного гормона равна 250 у стандартного препарата.

Нормальные показатели: в моче за сутки обнаруживаются 2 единицы Юнкманн—Шоллера (Салтер, 1940а, b). Уровень тиреотропного гормона крови обнаруживает большие колебания в зависимости от метода определения: 0—0,005 единицы Юнкманн—Шоллера (Де Робертис, 1948).

Активный тиреотропный гормон обнаруживается в крови и моче при гипотиреозах. При гипертиреозах в крови и моче обнаруживается только инактивный гормон.

Возможности лабораторного исследования периферической части тиреотропной-тиреоглобулиновой системы значительно улучшились за последние годы. Для изучения эффективности препаратов щитовидной железы имеются различные способы: проба с лягушкой по Гудерначу (1914) и проба с ацетонитрил-резистентностью. Эти пробы в клинике не применяются.

С целью изучения функционального состояния щитовидной железы чаще всего применяются следующие способы: 1. определение основного обмена, 2. определение уровня йодопотеинов крови, 3. определение уровня холестерина сыворотки, 4. определение приема радиоактивного йода в щитовидной железе и его выделения с мочой, 5. исследование толерантности к креатину.

Определение основного обмена является наиболее распространенным способом в диагностике заболеваний щитовидной железы. Под основным обменом мы понимаем потребление кислорода лежащим человеком, предвари-

тельно голодавшим 8—16 часов, в состоянии полного покоя, при температуре 20° С. Определение длится 6 минут, и результат пересчитывается на один час. Мы определяем, на сколько процентов калорийная потребность исследуемого отличается от калорийной потребности индивидуума того же возраста, пола и размера поверхности тела. Так как при гипертиреозе усиливается окислительная деятельность клеток, больные потребляют намного больше кислорода, чем здоровый человек того же возраста, пола и роста, с той же поверхностью тела. Потребление кислорода у больных гипотиреозом, наоборот, понижено по сравнению с нормой, и полученные результаты в процентах даются со знаком минус. Величина основного обмена во многом зависит от факторов, выводящих человека из состояния «полного покоя». Питание, движение, возбуждение, боязнь исследования, лихорадочное состояние, расстройство кровообращения, гипертония — все это ведет к усиленному потреблению кислорода, а тем самым к повышению основного обмена. Так как все эти факторы действуют в сторону повышения основного обмена, правильнее — в случае параллельно проведенных определений — принимать в расчет наименьшую величину. Очень низкие результаты обычно ошибочны и являются следствием грубой методической ошибки. Такая ошибка может быть, например, если резиновый мундштук или носовой зажим плохо закрывают. При этом естественно, что больной получает кислород не только из аппарата, но и извне. Поэтому потребление кислорода из аппарата меньше и результат получается отрицательным. Подобного рода ошибочные отрицательные результаты получаются, если натронная известь не поглощает выдыхаемый CO_2 , и, следовательно, аппарат регистрирует низкое потребление кислорода.

Все эти возможности ошибок не уменьшают бесспорно большого значения этого способа в диагностике заболеваний щитовидной железы. Важно строго придерживаться предписаний при проведении определения. *Может ошибаться исследующий, больной, может быть неисправным аппарат и, наконец, врач может ошибочно оценивать полученные результаты.*

В обязанности врача или ассистента входит обеспечение нужных основных условий для исследования. Спокойно и дружелюбно надо рассказать больному, в чем состоит исследование и что от него требуется. Врач должен следить за тем, чтобы больной лежал перед исследованием нужное время и аппарат работал исправно.

Больной может ошибаться, если он не придерживается указаний врача, если до или во время исследования двигается или перед этим ел. В практике встречается, что некоторые стараются извлечь пользу, умышленно продуцируя повышенный основной обмен. Ссылаясь на это, некоторые врачи требуют проводить определение основного обмена только в больничных или клинических условиях. С этим мы не можем согласиться. Возможность обмана со стороны исследуемого этим не исключается. Больные могут тайком поесть или двигаться перед исследованием. Госпитализация сама по себе иногда причиняет больше переживаний и бессонных ночей больным (повышая этим основной обмен), чем амбулаторное проведение исследования, когда больной приезжает в больницу, спокойно отдыхает 1/2—1 час, и потом у него исследуют основной обмен. Больным, страдающим бессонницей, рекомендуется дать на ночь перед исследованием снотворное. Мнения относительно сна во время исследования расходятся. Уильямс сомневается в правильности такого мероприятия, ибо в отдельных случаях он нашел,

что основной обмен во время сна на 50% ниже, чем в состоянии бодрствования. По его мнению, однако, гиперметаболизм при гипертиреозе не понижается сном. *Бартелс* (1949), *Раппорт* и сотрудники (1951), *Комор* и *Гараш* (1954) применяют именно это обстоятельство для отграничения состояния нервной возбудимости от гипертиреоза.

Перед исследованием больной не должен есть в течение 12 часов. Немного воды можно разрешить. Согласно другим авторам (мы считаем это ненужным), больной за 2—3 дня до исследования должен находиться на безбелковой диете (*диете Альта*). Специфически-динамическое действие белков длится 6 часов, и нет основания думать, что оно может помешать после 12-часового голодания.

Врач при оценке результата должен учитывать все обстоятельства, иначе он сделает ошибку. Желательно, чтобы кроме результата определения был сделан и график. Так лечащий врач может убедиться в равномерности дыхания больного во время исследования. В случае неравномерного дыхания больного и короткого времени определения, нельзя оценивать результаты определения. Если результат не совпадает с клинической картиной, врач поступит правильно, расспросив больного относительно условий исследования, иногда он может получить при этом совершенно неожиданные сведения. В одном случае патологического повышения основного обмена больной жаловался на одышку во время исследования. Оказалось, что плохо работал клапан. В другом случае больной рассказал, что во время исследования он заметил на своей одежде жука. Это его беспокоило.

Врач обязан знать, что повышенный основной обмен встречается не только при гипертиреозе и пониженный основной обмен наблюдается не только при гипотиреозе. Повышенный основной обмен во время беременности еще не значит, что больная страдает базедовой болезнью.

Определение основного обмена более надежно, если исследование ведется аппаратом *Мансфельда* (1933а, б), аппаратом *Книппинга* или при помощи диаферометра. Эти аппараты измеряют выработку CO_2 и позволяют определить дыхательный коэффициент.

Нормальные показатели основного обмена не во всех исследованиях одинаковые. *Уилльямс* считает за норму от -18% до $+10\%$. По мнению *Харкстала*, нормальные показатели находятся между -15% и $+5\%$. По нашему материалу, норма оказалась между -10% и $+15\%$.

При гипотиреозах показатель получается обычно около -20% . Если основной обмен ниже -30% , всегда возникает подозрение на болезнь *Симмондса* или гипопизарной микседемы.

При гипертиреозах основной обмен всегда превышает $+20\%$. Показатели около $+70\%$ обычно сопровождают тяжелую клиническую картину, правда, изменение основного обмена не всегда идет параллельно с тяжестью клинической картины. Люди, у которых нормальный основной обмен равнялся -10% , могут страдать тяжелой базедовой болезнью, несмотря на то, что основной обмен у них около $+20\%$. При тщательном проведении исследования у одного и того же больного показатели совпадают с клинической картиной. В оценке лечебного эффекта данные определения основного обмена могут дать ценные указания. Между прочим, большое преимущество определения основного обмена заключается не только в его простоте, но и в том, что оно более точно отражает степень тяжести клинической картины, нежели исследование уровня йода или холестерина крови. Опре-

деление уровня йода и холестерина крови является несомненно важным диагностическим способом, но в отношении степени тяжести заболевания оно не дает никаких сведений.

Кроме гипотиреоза, низкие показатели основного обмена встречаются при следующих невроэндокринных заболеваниях: гипопизарной микседеме, гипадении, гипогонадизме и нервной анорексии.

Среди неэндокринных заболеваний низкими показателями основного обмена сопровождаются: состояния неудовлетворительного питания, заболевания, протекающие с выраженной инактивностью, различные психозы, в том числе и шизофрении, депрессивные состояния, нефрозы (интересно отметить, что они также сопровождаются гиперхолестеринемией, как микседема), пигментно-сосочковая дистрофия кожи и ампутация конечности. У здоровых лиц тоже можно встретить низкий основной обмен (Дю Боа, 1936).

Кроме гипертиреоза, повышенный основной обмен наблюдается при следующих эндокринных заболеваниях: болезнь Кушинга, акромегалия, феохромоцитомы и сахарный диабет.

Из неэндокринных заболеваний повышенным основным обменом сопровождаются различные болезни кроветворной системы: истинная полицитемия, лимфатическая и миелоидная лейкемия, злокачественное малокровие, селезеночная анемия, стеноз аорты, хроническая сердечная недостаточность, тяжелая гипертония (без сердечной недостаточности) и лихорадочные состояния.

Повышение основного обмена при беременности считается физиологическим.

Вместо определения основного обмена некоторые попытались применить различные формулы, которые на основании частоты пульса, разницы между систолическим и диастолическим кровяным давлением (амплитуды пульса) дают указания относительно величины основного обмена. Из них наиболее проста формула Гейла. По этой формуле, основной обмен = частота пульса + амплитуда — 110. Значит у здорового человека: $72 + 40 - 110 = +2\%$. Эта формула ничем не хуже, чем более сложная формула Рида: $\frac{3}{4}$ частоты пульса + $\frac{3}{4}$ амплитуды — 72, но и не лучше ее. Нам не приходилось убедиться в особой ценности формул. Преимущества, позволяющего определить основной обмен — как подчеркивается некоторыми авторами — возле койки больного, по нашему мнению, собственно нет, т. к. определение частоты пульса и кровяного давления должно производиться при тех же основных условиях, как и исследования основного обмена. Кроме того эти формулы не годятся в случае сердечной недостаточности и гипертонии.

Концентрация йодопротеинов в крови точно отражает функциональное состояние щитовидной железы. Гормон щитовидной железы, тиреоглобулин состоит из дийодтирозина (приблизительно 70%) и тироксина (приблизительно 30%). Носителем тиреоидной активности является тироксинная фракция, однако, активность этой фракции меньше, чем у тиреоглобулина. Попытки обнаружить тиреоглобулин в крови до сих пор не увенчались успехом. Мобилизованный из ацинусов гормон щитовидной железы является полипептидом тироксина (Гросс и сотр., 1952a, b, c), и возможно, что в тканях он превращается в трийодтиронин, который в 4—5 раз эффективнее тироксина. (Лерман, 1953). Преобладающая часть йода плазмы в норме связана с альбумином и альфа-глобулином.

Способы определения йода крови основываются на том, что йод катализирует реакцию между сульфатом церия и мышьяковистой кислотой (Салтер и сотр., 1941; Демецки, 1943; Салтер и сотр., 1944; Коннор и сотр., 1949). Концентрация общего йода крови зависит (до известной степени) от количества поступающего в кровоток гормона щитовидной железы, но еще больше зависит от пищевого йода, лечения и загрязнения йодом, чем йодопротеины. Поэтому лучше определять содержание йодопротеинов. Способ,

разработанный Коннором и сотрудниками (1949), вполне пригоден для клинических целей. Содержание йодопротеинов в крови здоровых людей равняется 4—6 $\gamma\%$, в среднем 4,8 $\gamma\%$ (по методу Коннора). По Уилльямсу, содержание йода в норме равно 3,5—8 $\gamma\%$. По данным Дановски и сотрудников (1949): 4—8 $\gamma\%$. По методу Демецки: 3—6 $\gamma\%$. Содержание анорганического йода в цельной крови здоровых людей равняется 2,2—3,5 $\gamma\%$. Концентрация общего йода в цельной крови равна 6—10 $\gamma\%$ (Салтер, 1941; Салтер и сотр., 1944). Нормальные показатели в плазме: органический йод: 5—10 $\gamma\%$, анорганический йод: 1,5—2,1 $\gamma\%$.

При гипотиреозах содержание йодопротеинов в крови, как правило, меньше, чем 3 $\gamma\%$. При гипертиреозах показатель превышает 8 $\gamma\%$. Бывает, что при базедовой болезни показатель превышает 30 $\gamma\%$. Предельные показатели (3—4 $\gamma\%$ и 6—8 $\gamma\%$) должны оцениваться с большой осторожностью. Концентрация йодопротеинов крови при злокачественном экзофтальме обычно нормальна.

Преимущество определения содержания йода в крови, с точки зрения диагностики заключается в том — в противоположность исследованию основного обмена, — что оно не зависит от психических факторов и движения. Помогает нам в тех случаях, когда по какой-либо причине нельзя исследовать основной обмен: у детей, у больных в бессознательном состоянии, у беззубых больных или при таких заболеваниях, где исследование основного обмена дало бы ложные результаты (например, при гипертонии, органических заболеваниях сердца, лихорадочных состояниях, заболеваниях нервной системы, сопровождающихся повышением мышечного тонуса и тремором, а также у невротиков). Его недостаток состоит в том, что он не отражает изменений клинической картины.

Путь йода в организме, начиная с его исчезновения из крови, продолжая появлением в щитовидной железе и заканчивая выделением с мочой, легко проследить при помощи применения радиоактивного J^{131} . За последние годы были разработаны способы, основанные на определении степени приема радиоактивного йода щитовидной железой и его выделения с мочой.

Выделяется своей простотой способ Месона и Оливера (1949), в котором после введения 10 микроюри радиоактивного йода, изотоп определяется в моче, собранной в течение 6—24 часов. За это время выделяется с мочой 4% меченного йода при гипертиреозе, 10—25% у здоровых и больше чем 25% при микседеме. Этот способ оказывает ценную помощь в диагностике гипертиреозов, но, к сожалению, полученные с его помощью результаты не отражают изменений клинической картины.

Уилльямс и сотрудники (1949) получили сходные данные.

Опираясь на литературные данные (Бахромеев и сотр., 1935; Хемилтон и сотр., 1938, 1940, 1943; Херцу и сотр., 1942; Китинг и сотр., 1947; Раусон и сотр., 1947; Скансе, 1948; Фицджеральд и сотр., 1949 и другие), Харкстал составил таблицу данных относительно приема радиоактивного йода щитовидной железой и выделения радиоактивного йода с мочой. Относительно диагностической ценности содержания холестерина в крови ссылаемся на сказанное нами в главе о лабораторном исследовании обмена жиров. Здесь мы укажем только на то, что повышенный уровень холестерина крови более характерен для микседемы, чем пониженный для гипертиреоза.

Гиперфункция щитовидной железы сопровождается мышечной слабостью. Мышечная активность связана с обменом креатинина-креатина.

ТАБЛИЦА IX

Тип щитовидной железы	Прием радиоактивного йода щитовидной железой в %-ах	Выделение с мочой за 48 часов в %-ах
в норме	20—40	60—80
<i>базедова болезнь</i>		
нелеченная	80—90	10—20
леченная йодом	1—7	85—95
леченная тироурацилом	10—20	80—90
<i>узловатый зоб</i>		
токсическая аденома	3—7	85—90
нетоксический	10—20	49—75
<i>микседема</i>		
без зоба	?	75—80
с зобом	10—20?	49—75
тиреопривная	0	80—90
тиреоидит	понижен	—
рак (15%)	меняется	—

Исходя из этого положения, можно ожидать, что обмен креатинина-креатина до известной степени отражает функциональное состояние щитовидной железы (Шорр и сотр., 1935; Ричардсон и сотр., 1935; Торн, 1930). Креатинин образуется вследствие мышечных сокращений (эндогенный креатинин), и поэтому показатель креатинина отражает мышечную активность. Определение показателя креатинина производится следующим образом: у лиц, находящихся в течение 2 дней на безкреатининовой диете, определяется концентрация креатинина в крови, и полученная величина пересчитывается на килограмм веса тела. Нормальный показатель креатинина у мужчин равен 7—11 мг/кг веса тела, у женщин, 5—8 мг/кг и у детей 4—6 мг/кг. При базедовой болезни показатель креатинина значительно уменьшается.

Подробности изучения функционального состояния щитовидной железы при помощи применения J^{131} будут изложены в главе о щитовидной железе.

Из неэндокринных заболеваний пониженное выделение креатинина встречается при состояниях, сопровождающихся мышечной атрофией или параличом, анемиях и почечной недостаточности. Усиливается выделение креатинина во всех случаях, сопровождающихся тканевым катаболизмом: тяжелые лихорадочные инфекционные заболевания и сахарный диабет.

Шорр и сотрудники предложили для диагностики гипертиреозов пробу толерантности к креатину. Если здоровый человек после двух дней, проведенных на диете, не свободной от креатинина-креатина, получает 1,3 г гидрата креатина, то 70—75% этого количества гидрата креатина он выводит с мочой в форме креатинина и только 25—30%

в форме креатина. Больные гипертиреозом, однако, не в состоянии воспользоваться полученным креатином и превратить его в креатинин, поэтому они с мочой выводят почти все 100% креатина. При гипотиреозах повышается толерантность к креатину (Торн, 1936; Уилкинс и сотр., 1941), т. е. больные микседемой в ответ на нагрузку креатином большей частью задерживают его в своем организме и мало выделяют с мочой.

Слабые, плохо упитанные лица, больные аддисоновой болезнью, страдающие лейкемией, с мочой выделяют много креатина при пробе толерантности к креатину (вместо 5 мг, как в норме, иногда выделение достигает 90 мг за сутки).

Лабораторное исследование соматотропного гормона

(Фион-системы)

Соматотропный гормон является шестым по счету гормоном передней доли гипофиза, полученным в очищенном виде (Маркс и сотр., 1943). В противоположность другим тропным гормонам он проявляет свое действие не посредством периферических эндокринных желез, а по всей вероятности при участии печени действует на весь организм (Сегг и сотр., 1949). Таким образом, с точки зрения работы соматотропного гормона передняя доля гипофиза ведет себя как периферическая эндокринная железа.

Соматотропный гормон оказывает анаболическое воздействие на обмен белков, в результате чего возрастает аппетит, животные прибавляют в весе, гормон способствует пролиферации хрящей, росту костного скелета и усиливает специфически-динамическое действие белков (Эванс и сотр., 1921, 1931, 1942, 1943, 1948, 1949; Геблер, 1933; Геблер и сотр., 1937; Сильберберг, 1935; Фрайд и сотр., 1938, 1939, 1946; Мирски, 1939; Сильберберг и сотр., 1939; Рейсс, 1940; Бекс и сотр., 1944).

Действие соматотропного гормона на углеводный обмен отчасти связано с белковым анаболизмом, поскольку оно задерживает образование сахара из белков у растущих организмов (Янг, 1945; Гаренстром и сотр., 1949). У зрелых животных под его влиянием наступает гипогликемия, за которой следует гипергликемия (контраинсулярное влияние). В опыте на животных соматотропный гормон оказался диабетогенным фактором. Под его влиянием уменьшается дыхательный коэффициент (Грейвс и сотр., 1939; Херринг и сотр., 1943; Миллмен и сотр., 1950; Скотт и сотр., 1950; Кемпбелл и сотр., 1950).

Прибавление веса под влиянием соматотропного гормона связано не только с ростом костного скелета, но и с развитием мягких частей, благодаря увеличению в них содержания белков и воды (Ли и сотр., 1948).

Такое действие на белковый обмен отражается на азотосодержащих веществах крови и мочи. Уменьшается выделение азота и содержание остаточного азота и аминокислоты в крови, но не изменяется содержание мочевины (Тил и сотр., 1929; Геблер, 1933; Айрес и сотр., 1936; Маркс и сотрудники 1942; Френкел—Конрат и сотр., 1942, 1943). Уменьшается содержание фосфора в моче и одновременно с этим увеличивается концентрация анорганического фосфора крови (Ли и сотр., 1949).

Все вышеперечисленные биологические действия соматотропного гормона могут служить основой для биологического определения. Как высокомолекулярный гормон, он не определяется химическим путем.

Биологическое определение гормона роста основывается чаще всего на следующем: 1. изучение прибавления в весе у гипофизэктомированных крыс, 2. изучение прибавления в весе у нормальных крыс с определенным весом, 3. изучение прибавления в весе у мышей карликового роста, 4. изучение роста позвонков хвоста у гипофизэктомированных крыс, 5. изучение утолщения большеберцового проксимального эпифизарного хряща у гипофизэктомированных крыс.

Были предложены и другие способы определения гормона роста: изучение прибавления в весе у крыс после дачи стильбена, определение увели-

чения объема печени, определение содержания азотистых веществ крови, фосфора и фосфатазы сыворотки, изучение азотистого или фосфорного равновесия и исследование усиленного синтеза белков при помощи радиоактивных веществ.

Следующий способ изучает прибавление в весе — для выявления соматотропного гормона — у нормальных крыс определенного веса («сохраняющих плато») (Ли, 1953):

Для опыта используются развитые крысы-самки в возрасте 5—6 месяцев при условии, что они за 20 дней наблюдения прибавят в весе не больше, чем 10 г. В течение последующих 15—20 дней животные получают внутрибрюшинно исследуемый гормональный препарат. Вес подопытных животных измеряется через каждые 5 дней. За единицу принимают то количество гормона, которое при введении 17 инъекций за 20 дней вызывает прибавление в весе у подопытных животных на 40 г.

Прибавление в весе у гипофизэктомированных крыс после введения экстрактов гипофиза впервые было применено Ван Дайком (1930) для биологического выявления соматотропного гормона.

Способ сводится к следующему: у 26—28-дневных незрелых крыс-самок удаляется гипофиз. По истечении 10—12 дней после операции животные получают исследуемый материал внутрибрюшинно в течение 10—15 дней. Единицей считается то количество гормона, которое после девяти инъекций вызывает прибавление в весе у крыс на 10 г в течение 10 дней.

Исходя из работ Кибрика и его сотрудников (1941), Эванс со своими сотрудниками (1948) разработал т. н. большеберцовую пробу для определения соматотропного гормона.

Инфантильные 26—28-дневные крысы-самки подвергаются операции удаления гипофиза. Спустя 12—41 день после операции они получают внутрибрюшинно инъекции в течение 4 дней. После дачи последней инъекции животное убивают. Большеберцовая кость извлекается и разрезается пополам. Кость обрабатывается азотнокислым серебром. Толщина эпифизарного хряща измеряется под малым увеличением с помощью микрометра. Способ отличается высокой чувствительностью. Уже 5 у очищенного гормона достаточно для того, чтобы эпифизарный хрящ стал значительно толще (Маркс и сотр., 1944; Гринспен и сотр., 1949.) Это количество составляет приблизительно 1/10—1/20 часть того количества гормона, которое вызывает значительное прибавление в весе у гипофизэктомированных крыс при десятидневной пробе. Подобная проба была разработана Лостро и сотрудниками (1957).

Большеберцовая проба изменяется при наличии тироксина, так как он усиливает действие соматотропного гормона (Смит и сотр., 1933). С другой стороны, АКТГ является по своему действию антагонистом. На основании этого Ли предлагает провести биологическое определение соматотропного гормона у гипофиз-адrenal-тиреоид-гонадэктомированных животных.

Фрайд и сотрудники (1938, 1939, 1946) разработали способ биологического определения, основанный на измерении роста хвоста у крыс.

Определение соматотропного гормона пока не имеет диагностического значения. Вышеизложенные способы служат для измерения эффективности препаратов гормона роста. Относительно содержания соматотропного гормона в крови и моче у здорового человека мы не нашли указаний в литературе. В гипофизе человека удалось доказать наличие соматотропного гормона (Гемцель и сотр., 1956, 1958).

Исследование хромофоротропного гормона

Давно известно, что под влиянием экстрактов задней доли гипофиза кожа у лягушек приобретает темную окраску. Изменение окраски связано с экспансией меланофорных клеток (Хогбен и сотр., 1922). По единому мнению исследователей, это хромофоротропное вещество вырабатывается клетками межуточной части гипофиза. На этом основании вещество получило название *интермедина* (Цондек и сотрудники 1932). Гормон встречается в гипофизе холоднокровных и теплокровных животных. В гипофизе человека обнаруживается 4000—7000 Phoxinus-единиц (Цондек, 1935).

Данные исследований последних лет указывают на то, что интермедин, иначе хромофоротропный гормон, является составной частью АКТГ (Сулман, 1952b). Таким образом, пигментация кожи при аддисоновой болезни связана не с нарушением синтеза адреналина (ДОПА превращается не в адреналин, а в меланин), а усиленным образованием АКТГ. Весьма вероятно, что АКТГ состоит из трех факторов: 1. фактора, действующего в сторону понижения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках (Рейнхардт и сотр. 1951), 2. фактора, вызывающего увеличение объема надпочечников (Янг, 1915) и 3. хромофоротропного фактора. Исследования электрофорезом доказывают, что свойство АКТГ, действующее в сторону выделения аскорбиновой кислоты, и меланофоротропное свойство связаны с различными белковыми группами (Тинг и сотр., 1953).

Связь АКТГ с хромофоротропным гормоном подтверждается еще тем, что коричневая пигментация кожи при болезни Кушинга, аддисоновой болезни и беременности сопровождается повышением концентрации АКТГ в крови. Концентрация хромофоротропного гормона в крови у человека идет всегда параллельно с концентрацией АКТГ. Выявлено и химическое сходство между АКТГ и интермединам (Сулман, 1952b). В крови у больных аддисоновой болезнью содержится большое количество (250—500 лягушиных единиц) хромофоротропного гормона.

Хромофоротропное действие АКТГ обходится без участия надпочечников. Это подтверждается возникновением под влиянием АКТГ темной окраски кожи у нормальных лягушек. Потемнение кожи возникает и *in vitro*. Для опыта *in vitro* требуется в 1000 раз больше АКТГ, чем требовалось в опыте *in vivo* (Сулман, 1952c).

Концентрация меланофора в крови у млекопитающих низкая, т. к. печень — благодаря содержанию в ней аргиназы — 85% его инактивирует в течение короткого времени (за 20 минут 3 единицы) (Тицинкам и сотр., 1952, 1954). Способность печени инактивировать меланофорный гормон уменьшается у беременных крыс примерно на 45% нормы.

За последние годы нам пришлось наблюдать расстройство пигментации в трех таких случаях, которые сначала были приняты нами за недостаточность коркового слоя надпочечников. Клиническая картина и особенно повышение кровяного давления убедили нас в ошибочности поставленного нами диагноза. В одном случае, на основании повышения кровяного давления (действие вазопрессина?), быстрого появления пигментных пятен и столь же быстрого (в течение суток) изменения цвета этих пятен от черного до светлого коричневого (меланофорная гиперфункция?) и, далее, развития параноидного состояния, мы заподозрили наличие у больного гипоталамо-гипофизарного заболевания. Ниже мы вкратце остановимся на основных принципах определения интермедина. В качестве подопытных животных чаще всего применяются гипофизэктомированные лягушки или рыбы. В одной серии опытов определяется время, протекающее от введения исследуемого материала до полной контракции меланофоров (Тегю, 1939; Абрамович, 1940; Келлоуей и

сотр., 1942). В других опытах перфундируют заднюю лапку лягушки (Фенн 1925; Тегю, 1939; Абрамович, 1940) или кожу сначала раствором Рингера, потом исследуемым материалом и через определенное время изучают появление измененной окраски (Джорс, 1933).

Быстрый и точный способ был разработан Абрамовичем (1937) на *fundulus heteroclitus*. Распространение меланофора изучается на денервированной каудальной части у этих рыб. За единицу берется количество гормона, вызывающее через 30 минут после внутрибрюшинного введения потемнение в денервированной каудальной части у 25% рыб. Сулман (1952а, б, с) применяет в качестве подопытного животного адаптированную к зеленому цвету *Nyala arborea*. При помощи этого способа можно определить за час содержание АКТГ в исследуемом материале. Тинг (1952а, б) для определения меланофорного гормона предлагает в качестве подопытного животного использовать гипофизэктомированных *Rana esculenta* и позже интактных головастики *Xenopus laevis*. Способ Сулмана (1956) с кожей лягушки позволяет определить содержание меланофорного гормона в крови у человека, т. е. применим и в клинике.

Нельзя считать эти способы специфическими, так как кожа одной рыбы — *Glarus batracus* — принимает черную окраску под влиянием питекситина, хлоралозы, пентотала-натрия и пикртоксина (Мукерьи и сотр., 1952).

Лабораторное выявление гормонов задней доли гипофиза

Питуициты — клетки задней доли гипофиза неврогенного происхождения и гипоталамоциты, по всей вероятности, стоящие в тесной связи с питуицитами, вырабатывают три гормона: вазопрессин, адиуретин и окситоцин.

Окситоцин и вазопрессин являются октопептидами. Пять из составляющих 8 аминокислот образуют один макроцикл, к которому присоединяется одна боковая цепь, состоящая из 3 аминокислот (Дю Виньо и сотр., 1954). Биологическое действие этих гормонов часто используется в лечебных целях; вазопрессин вызывает усиленную перистальтику кишок, окситоцин вызывает родовые схватки при их ослаблении и адиуретин является средством каузалной терапии несахарного диабета. Мы не знаем заболевания, основанного на нарушении образования вазопрессина или окситоцина. Недостаточное образование адиуретина лежит в основе несахарного диабета. Это заболевание легко распознается на основании клинической картины и пробой с отнятием воды.

Определяется количество эритроцитов, гемоглобина, величина гематокрита, жидкой составной части плазмы и удельный вес мочи. После этого больной не получает воды в течение 6 часов или больше, если он сможет выдержать. После этого снова производится определение вышеупомянутых показателей. При несахарном диабете увеличивается количество эритроцитов, гемоглобина, величина гематокрита, уменьшается количество жидкой составной части плазмы (гемоконцентрация) и не изменяется удельный вес мочи.

Олигурия на почве гипофункции задней доли гипофиза, отмеченная впервые Пархоном (1938), является как бы противоположностью несахарного диабета. Несомненно, что она гораздо чаще встречается, чем можно было бы думать на основании литературных данных (Джонс, 1938; Нобл и сотр., 1938; Патроно, 1941; Бах и Тако, 1943). На основании определения содержания адиуретина в крови и моче и клинической картины можно поставить диагноз данного заболевания. Мы должны ознакомиться с основ-

ными принципами выявления вазопрессина и окситоцина, так как, с одной стороны, они могут нам понадобиться в исследовательской работе, а с другой стороны, потому, что биологическая стандартизация этих важных лекарственных веществ основывается на определении физиологической активности этих гормонов.

Определение вазопрессина основывается на измерении кровяного давления либо у децеребрированных животных (Хогбен и сотр., 1924; Свансон, 1929), либо у анестезированных собак и кошек (Хемилтон и сотр., 1912, 1917; Роув, 1929), либо на регистрации сокращений подвздошной кишки у морской свинки (Симон, 1933). Чаще всего применяется способ, при котором измеряется и сравнивается изменение кровяного давления у анестезированной собаки после внутривенного введения исследуемого материала, с изменением кровяного давления, наступающим под влиянием стандартного раствора вазопрессина. Сравнивают различные по концентрации растворы исследуемого материала со стандартным раствором до тех пор, пока прессорное действие исследуемого материала, по крайней мере в двух последующих опытах, не совпадет с действием стандарта. 1 мг стандартного порошка задней доли по активности соответствует 7 мг свежей задней доли крупного рогатого скота. Одна единица соответствует активности 0,5 мг стандартного порошка.

Биологическое определение окситоцина производится на различных лабораторных животных. По наиболее распространенному способу изучается сокращение отрезка матки у инфантильных морских свинок-самок (Дейл и сотр., 1912; Берн и сотр., 1922; Хеллер, 1939; Моррель и сотр., 1940). Отрезок матки подвешивается в растворе Рингера. К раствору попеременно прибавляются различные разведения исследуемого вещества и стандартного раствора до тех пор, пока дважды не наблюдается одинаковое, субмаксимальное сокращение. Одна единица соответствует активности 0,5 мг стандартного порошка задней доли. Препараты, поступающие в продажу, содержат по 10 единиц в каждом миллилитре. Действие окситоцина было измерено на матке барана Тренделенбургом (1928), на матке пуэрперальной кошки Шюбелем (1928) и на курах — Смитом (1942).

Для выявления антидиуретического фактора большинство авторов прибегает к изучению антидиуретического действия. В качестве подопытных животных обычно применяются неанестезированные крысы или мыши. (Джиббс, 1930; Хам и сотр., 1942; Хам, 1943; Хонкиш, 1953; Хорват, 1954). Животные получают воду через желудочный зонд или внутрибрюшинно в количестве, соответствующем 5% веса тела. Исследуемый материал вводится подкожно или внутрибрюшинно. Через определенные промежутки времени у животных выпускается моча. Таким образом составляется кривая диуреза и с ее помощью определяется либо время максимального диуреза, либо время, в течение которого животное выделяет половину введенной воды. Результат сравнивается с действием стандартного препарата задней доли. Антидиуретическое действие обратно пропорционально количеству выделенной мочи.

Пено и сотрудники (1943) используют в качестве подопытных животных собак со свищом мочевого пузыря. Бойд и сотр. (1940) изучают изменения содержания воды у лягушки под влиянием исследуемого вещества. Хам (1943) изучает хлорурез у крыс. Хер и сотрудники (1945) изучают изменения креатинина мочи/креатинина плазмы у собак с несахарным диабетом под влиянием исследуемого вещества с неизвестным содержанием адиуретина.

Лабораторное исследование паратиреоидного гормона

Гормон околощитовидной железы является протеогормоном; получить его в чистом виде до сих пор не удалось. Он тесно связан с обменом фосфора и кальция и, как таковой, с костной системой. Непосредственно он проявляется

в двух местах: почках и костях. Сущность почечного действия сводится к понижению канальцевой резорпции фосфора, т. е. к усилению выделения фосфора, в результате чего снижается уровень анорганического фосфора в крови. В случае недостатка в пищевом фосфоре возникшая гипофосфатемия мобилизует кальций из костей и повышается уровень кальция в сыворотке. Надо сказать, что одновременно с этим усиленно выводится кальций с мочой (Албрайт и сотр., 1929; Херрисон и сотр., 1941; Твиди и сотр., 1947; Албрайт и Рейфенштейн, 1948). Повышенный уровень кальция в сыворотке приводит к отложению извести во внутренних органах (Хюпер, 1927).

Паратиреоидный гормон, усиливая деятельность остеокластов, оказывает на кости не только вторичное, но и первичное воздействие (Томсон и сотр., 1932; Коллип и сотр., 1934; Селье, 1942; Ингаллс и сотр., 1943).

Удаление околощитовидных желез в опыте на животных вызывает значительные расстройства в образовании дентина зубов.

Биологические пробы, служащие для выявления паратгормона, основываются на изучении действия гормона, оказанного на обмен фосфора и кальция. Отклонение содержания фосфора и кальция в сыворотке еще не говорит о нарушении функции околощитовидных желез. Такое предположение подтверждается только тогда, когда, например, кровь подозрительного на гиперпаратиреоз лица вызывает у подопытного животного значительное повышение уровня кальция в сыворотке. Хорошим способом является проба Хемилтон—Шварца (1932). Эту пробу рекомендуется применять в случае подозрения на гиперпаратиреоз.

Подготовленным соответствующим образом кроликам через желудочный зонд вводится 100 мг хлорида кальция в 10 мл воды в начале опыта и потом через 1, 3 и 5 часов. В начале опыта вводится по 15 мл крови исследуемого больного в две задние лапы животного. Уровень кальция крови у кролика определяется до опыта и через 7—15 минут после дачи последней порции кальция. Проба считается положительной в том случае, если уровень кальция в сыворотке подопытного животного повышается по крайней мере на 0,3 миллимоль/литр после 3 или 4 порций кальция.

С целью определения эффективности препаратов околощитовидных желез подкожно вводится неизвестный экстракт 10 здоровым собакам и определяется повышение уровня кальция в сыворотке у животных. За единицу принимается 1/100 доля экстракта, вызывающая повышение уровня кальция на 1 мг% через 16—18 часов после впрыскивания (Коллип, 1925; Томсон и сотр., 1932).

Другие биологические способы изучают выделение кальция или изменения костей у здоровых крыс.

Проба Элсуорт—Хауарда (1934) помогает нам в диагностике гипопаратиреозов. Проба основана на том, что после введения паратгормона первым изменением со стороны обмена веществ будет усиление выделения фосфора. Определяется содержание фосфора в моче у человека натошак, в течение 3 часов, ежечасно. После этого вводится внутривенно 200 ЕД паратгормона и определяется выделение фосфора в течение дальнейших 3—5 часов. У здорового человека усиливается выделение фосфатов. При псевдогипопаратиреозах (т. е. когда ткани не в состоянии соответствующим образом реагировать на воздействие паратгормона) выделение фосфатов не усиливается или в крайнем случае удваивается. При гиперпаратиреозах, так как околощитовидные железы уже сами по себе работают усиленно, введенный паратгормон, как правило, не изменяет выделение фосфатов.

Относительно техники *пробы Сульковича*, далее, показателей кальция и фосфора в норме и при патологии мы ссылаемся на главы о лабораторном исследовании обмена фосфора и кальция. Здесь только ограничимся указа-

нием на то, что проба Сульковича позволяет дифференцировать, связана ли тетания с гипокальцемией или алкалозом (в последнем случае проба Сульковича является обычно положительной). В случае почечно-каменной болезни сильно положительная проба говорит в пользу гиперпаратиреоза. Проба дает ценную помощь при лечении тетании, обращая наше внимание на передозировку витамина D или A. Т. 10.

Лабораторное изучение действия инсулина

Инсулин образуется в бета-клетках островков поджелудочной железы под влиянием корковых, вернее, подкорковых импульсов, обходящих гипофиз. Система инсулина по типу строения является церебробландулярной системой. Главное действие инсулина направлено на углеводный обмен. Он способствует лучшей утилизации сахара в тканях, задерживает образование сахара из углеводов, снижает уровень сахара в крови. Инсулин действует не только на углеводный обмен, но и на обмен белков и жиров. Он задерживает образование кетоновых тел, снижает уровень мочевины, креатина, кренина в крови и — по мнению одних (Керр, 1928; Стади и сотр., 1940) снижает, по мнению других (Штауб и сотр., 1923) — повышает уровень калия в сыворотке.

Биологическое определение инсулина основывается на его способности понижать уровень сахара крови.

С точки зрения диагностики гипоинсулинизма (панкреатогенного диабета) и гиперинсулинизма (гиперфункционирующая аденома островков) значение имеют определение сахара крови и различные сахарные кривые с нагрузкой (декстрозы, адреналина, инсулина, витамина B₁). О них уже было подробно сказано в соответствующих главах.

Здесь мы вкратце остановимся только на тех методах, которые служат для определения эффективности препаратов инсулина.

Опыты чаще всего проводятся на кроликах (Бёрн, 1937). Кроликам весом ■ 2 кг после 18—24 часов голодания вводится: одной группе исследуемый препарат неизвестного содержания инсулина и другой группе — стандартный препарат. Падение уровня сахара крови определяется в течение 5 часов и выражается в процентах. Через 3 дня повторяют опыт с той разницей, что подопытные группы меняются местами. Снова сравнивается эффективность исследуемого препарата со стандартом.

В опыте на мышах (Фрейзер, 1921/23; Янг и сотр., 1947) одной группе животных вводится исследуемый препарат (подкожно), другой группе — стандарт. Определяется процент животных, отвечающих судорожными припадками на введение препаратов. Другие авторы проводят свои определения на крысах (Фогтлин и сотр., 1924; Хрубетц, 1934).

Чепан и сотрудники (1929) изучали понижение уровня сахара крови под влиянием инсулина у здоровых людей.

Эди и сотр. (1923) изучают в разработанной ими методике, сколько требуется инсулина, чтобы защищать кроликов от гипергликемизирующего влияния декстрозы или адреналина.

Определение глюкагона, выработанного альфа-клетками островков, имеет до сего времени только научное значение. Определение требует переливания больших количеств крови. Человек натошак получает 1 г глюкозы на кг веса тела через рот. Через определенное время переливается 400 мл крови другому, голодающему человеку. Если кровь донора была взята в момент

повышения у него уровня сахара крови, то наблюдается также повышение уровня сахара крови и у реципиента (действие глюкагона). Если кровь донора была взята во время понижения уровня сахара крови, то понижается уровень сахара крови и у реципиента (действие инсулина).

Литература

- Abramowitz, A. A., The Role of the Hypophyseal Melanophore Hormone in the Chromatic Physiology of Fundulus. Biol. Bull. 73, 134 (1937).
- Abramowitz, A. A., New Method for Biological Assay of Intermedin. J. Pharmacol. and Exper. Therap. 69, 156 (1940).
- Albert, A. J., A Clinical Bio-Assay for Chorionic Gonadotropin. J. Clin. Endocrinol. 8, 619 (1948).
- Albert, A. — Kelly, Sh. — Silver, I. — Kobi, J. — Bloodworth, L., Day to Day Fluctuation in Excretion of Human Pituitary Gonadotropin. J. Clin. Endocr. Metab. 18, 453 (1958).
- Albrigh, F. — Ellsworth, R. J., Studies on the Physiology of the Parathyroid Glands; Calcium and Phosphorus Studies on a Case of Idiopathic Hypoparathyroidism. J. Clin. Investigation 7, 183 (1929).
- Albright, F. — Burnett, C. H. — Smith, P. H. — Parason, W., Pseudo-Hypoparathyroidism, Example of „Seabright-Bantam Syndrome”. Report of 3 Cases. Endocrinology 30, 922 (1942).
- Albright, F. — Reifenstein, E. C., The Parathyroid Gland and Metabolic Bone Diseases. Williams and Wilkins, Baltimore 1948.
- Allen, E. — Doisy, E. A., An Ovarian Hormone. A Preliminary Report. JAMA 87, 819 (1923).
- Althausen, T. L. — Stockholm, M., Influence of Thyroid Gland on Absorption in Digestive Tract. Am. J. Physiol. 123, 577 (1938).
- Anderson, E. M. — Haymaker, W., Prolonged Survival of Adrenalectomized Rats Treated with Sera from Cushing's Disease. Science 86, 545 (1937).
- Anderson, E. — Haymaker, W. — Joseph, M., Hormone and Electrolyte Studies of Patients with Hyperadrenocortical Syndrome (Cushing's Syndrome). Endocrinology, 23, 398 (1938).
- Ansell, G. — MacGregor, A. G. — Miller, H. — Wayne, E. J., The Value of Estimations of Plasma Proteinbound Radioactive Iodine as an Index of Thyreotoxicosis. Radioisotope Techniques, Vol. I. Medical and Physiological Applications. Proceedings of the Isotope Techniques Conference. Oxford, July, 1951.
- Anselmino, K. J. — Hoffman, F., Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens; Nachweis, Darstellung und Eigenschaften des Hormons. Klin. Wschr. 10, 2380 (1931).
- Anselmino, K. J. — Hoffmann, F., Nachweis der antidiuretischen Komponente des Hypophysenhinterlappenhormons und einer blutdrucksteigernden Substanz im Blute bei Nephropathie und Eklampsie der Schwangeren. Klin. Wschr. 10, 1438 (1931).
- Archibald, R. M., Criteria of Analytical Methods for Chemical Chemistry. Anal. Chem. 22, 639 (1950).
- Archibald, R. M., Criteria of Analytical Methods for Chemical Chemistry. Analyt. Chem. 25, 2 (1935).
- Archibald, R. M., Laboratory Procedures for Clinical Endocrinologist. J. Clin. Endocr. and Metab 44, 353 (1954).
- Arnott, D. S. — Emery, E. W. — Fraser, R. — Hobson, Q. J. G., Urinary Excretion of Radioactive Iodin as a Diagnostic Test in Thyroid Disease. Lancet 2, 456, 460 (1949).
- Aron, M., Action de la préhypophyse sur la thyroïde chez le cobaye. C. R. Soc. Biol. 102, 682 (1929).
- Aron, M., Note de technique sur la mise en évidence et l'évaluation quantitative des faibles taux de «thyreo-stimuline» préhypophysaire présents dans le sang ou l'urine. Soc. de biol. 109, 218 (1932).
- Aron, M., Sur le titrage biologique de la thyreo-stimuline préhypophysaire: le «seuil des mitoses» dans la thyroïde des cobayes traités. Compt.-rend. Soc. de Biol. 123, 250 (1936).
- Artner, J. — Koller, A., Zur Beurteilung von Scheidenabstrichen in der gynäkologischen Endokrinologie. Ciba-Symposium 1, 5 (1953).
- Ascheim, Die Schwangerschaftsdiagnose aus dem Harn durch Nachweis des Hypophysenvorderlappenhormons; weitere praktische und teoretische Ergebnisse. Zbl. Gynäk. 17, (1929).
- Ascheim — Zondek, Hypophysenvorderlappenhormon und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 6, 1322 (1927).

- Astwood, E. B., Six-hour Assay for Quantitative Determination of Estrogen. *Endocrinology* 23, 25 (1938).
- Astwood, E. B., Test for Luteotrophin. Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology. Vol. V. 74. J. and A. Churchill, London 1953.
- Ayres, G. B. — Lee, M., Determination of Nitrogen Partition in Tissues. *J. Biol. Chem.* 115, 139 (1936).
- Bach, J. — Takó, J., Ein durch die gesteigerte Ausscheidung des antidiuretischen Hormons der Hypophyse verursachtes Krankheitsbild. *Klin. Wschr.* 22, 493 (1943).
- Bach, J. — Szmuk, J. — Klinger, B. — Róbert, L., A choriogonadotrop hormon egyszerű kimutatása honi békákön és felhasználása gyors terhességi reactio céljára (Простой способ выявления хорионгонадотропного гормона на лягушках и применение этого способа для проведения быстрой реакции на беременность). *Orv. Hetilap* 90, 264, (1949). *Lancet* I, 124 (1949).
- Bachman, C., Excretion of Estrogen and Pregnandiol Preceding Normal Parturition. *Am. J. Obst. und Gynec.* 42, 599 (1941).
- Bachromejew, J. R. — Ter-Ossipowa, N. A., Zur Frage der sekretorischen Innervation des Schilddrüsenapparates. (Eine physiologisch-histologische Untersuchung.) *Endokrinologie* 15, 404 (1935).
- Bang, I., *Der Blutzucker*. Berdmann, Wiesbaden 1913.
- Barrett, T. F. — Bauer, F. K. — Libby, R. L. — Yarett, S. R., Evaluation of a Thyroid Panel. Practical Application of Scintillation Counter in Diagnosis of Diseases of the Thyroid. *J. Amer. Med. Ass.* 152, 1414 (1953).
- Bartels, E. C., Basal Metabolism under Pentothal Anesthesia. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 1190 (1949).
- Bates, R. W. — Cornfield, J., An Improved Assay for Thyrotrophin Using Depletion of J^{131} from the Thyroid of Dayold Chickens. *Endocr.* 60, 225 (1957).
- Beck, H. G. — Suter, G. M., Pituitary Dwarfism with Diabetes Mellitus. *Endocrinology* 22, 115 (1938).
- Beck, L. V., Organic Phosphate and "Fructose" in Rat Intestinal Mucosa as Affected by Glucose and by Phlorhizin. *J. Biol. Chem.* 142, 403 (1942).
- Becks, H. — Simpson, M. E. — Marx W. — Li, C. H. — Evans, H. M., Antagonism of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone (ACTH) to Action of Growth Hormone on Osseous System of Hypophysectomized Rats. *Endocrinology* 34, 311 (1944).
- Becks, H. — Collins, D. A. — Ashing, C. W. — Simpson, M. E. — Li, C. H. — Evans, H. M., The Gigantism Produced in Normal Rats by Injection of the Pituitary Growth Hormone. V. Skeletal Changes: Skull and Dentition. *Growth.* 12, 55 (1948).
- Béclère, C., *Diagnostic Hormonal et Traitements Hormonaux en Gynécologie*. Masson et Cie., Paris 1949.
- Bell et al., 1956. цит. Bersin, Th., *Biochemie der Hormone*. Akademische Verlagsgesellschaft, Geest und Portig K. G., Leipzig 1959.
- Bergman, A. J. — Turner, C. W., Comparison of Guinea Pig and Chick Thyroidin Assay of Thyrotrophic Hormone. *Endocrinology* 24, 656 (1939).
- Berthrong, M. — Goodwin, W. E. — Scott, W. W., Estrogen Production by the Testis. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 579 (1949).
- Bing, J., Formolgel Reaction and Other Globulin Reactions. *Acta Med. Scandinav.* 91, 336 (1937).
- Bloch, K. — Rittenberger, D., Estimation of Acetic Acid Formation in Rat. *J. Biol. Chem.* 159, 45 (1945).
- Blotner, H. — Hyde, R. W., Renal Glycosuria in Selectees and Volunteers. *JAMA* 122, 432 (1943).
- Blumenthal, H. T., Adrenal Cortex Stimulating Substance in Female Human Urine. *J. Lab. and Clin. Med.* 30, 428 (1945).
- Bock, J. C., Benign Meliturias. *Physiol. Rev.* 24, 169 (1944).
- Borell, U., Thesis. Stockholm 1945.
- Borell, U. — Holmgren, H., Determination of Thyrotrophin by Means of Radioactive Phosphorus. *Acta endocrinol.* 3, 331 (1949).
- Borstein, J. — Trewhella, P., Adrenocorticotrophic Activity of Bloodplasma Extracts. *Lancet* 2, 678 (1950).
- Boyd, E. M. — Mack, E. G., Method of Assaying Pituitary Water Retention Principle. *Endocrinology* 26, 153 (1940).
- Brown, J. B., A Chemical Method for Determination of Oestriol, Oestrone and Oestradiol in Human Urine. *Biochem. J.* 60, 185 (1955).
- Brown, J. B., Urinary Excretion of Oestrogens during Pregnancy, Lactation and the Re-establishment of Menstruation. *Brit. Med. J.* I. 704 (1956).

- Brown, W. E. — Bradbury, J. T., The Use of the Human Vagina Smear in the Assay of Estrogens. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 725 (1949).
- Burn, J. H. — Dale, H. H., On the Physiological Standardization of Extracts of the Posterior Lobe of the Pituitary Body. *Med. Res. Council. Spec. Rep.* 1922, No. 69.
- Burn, J. H., *Quart. J. Phar. and Pharmakol.* 4, 517 (1931).
- Burn, J. H., *Methods of Biological Assay*, London, Oxford 1937.
- Bush, J. E., *Methods of Paper Chromatography of Steroids Applicable to Study of Steroids in Mammalian Blood and Tissue. Biochem. J.* 50, 370 (1952).
- Bush, J. E., The Paper Chromatography of Steroids and its Application to Assay Problems. *Colloquia on Endocrinology. Ciba Foundation Vol. J. and A. Churchill Ltd. London* (1953). 203.
- Butt, W. R. — Crooke, A. C., Determination of 3-Ketosteroids as a Measure of Adrenal Cortex-Function. *Colloquia on Endocrinology 1953. Vol. V*, 216—220. Ciba Foundation J. and A. Churchill Ltd. London.
- Buttle, G. A. H. — Hodges, J. R., Attempts to Assay ACTH without Hypophysectomy. *Colloquia on Endocrinology Vol. V.* (1953).
- Callow, R. K. — Deanesly, R., Effect of Androsterone and of Male Hormone Concentrates on Accessory Reproductive Organs of Castrated Rats, Mice and Guinea Pigs. *Biochem. J.* 29, 1424 (1935).
- Callow, N. H. — Callow, R. K. — Emmens, C. W., Colorimetric Determination of Substances Containing Grouping-CH₂ CO in Urine Extracts as Indication of Androgen Content. *Biochem. J.* 32, 1312 (1938).
- Calloway, N. O. — McCormack, R. W. — Singh, N. P., Studies on Chemistra of Melanophore Hormone of Pituitary Gland; Cirtical Evaluation of Assay Methods. *Endocrinology* 30, 423 (1942).
- Campbell, J. — Davidson, J. W. F. — Snair, W. D. — Lei, H. P., Diabetogenic Effect of Purified Growth Hormone. *Endocrinology* 46, 273 (1950).
- Campbell, J. — Davidson, J. W. F. — Lei, H. P., The Production of Permanent Diabetes by Highly Purified Growth Hormone. *Endocrinology* 46, 588 (1950).
- Cantarow, A., A., *Calcium Metabolism and Calcium Therapy*. 2nd Ed. Lee and Febiger, Philadelphia 1933.
- Cantarow, A., Urine Chloride Concentration in Patiens with Cushing's Syndrome. *Sience.* 90, 375 (1939).
- Cantarow, A. — Rakoff, A. E., Influence of Desoxycorticosterone Acetate and of Progesterone on Diffusion of Sodium and Chloride into Peritoneal Space. *Endocrinology* 27, 652 (1940).
- Cantarow, W. — Trumper, M., *Clinical Biochemistry*. W. B. Saunders Company, Philadelphia and London 1949.
- Cartland, G. F. — Kuizenga, M. H., Bioassay of Adrenal Cortical Extracts; Direct Comparison of Rat and Dog Units. *Am. J. Physiol.* 117, 678 (1936).
- Charvat J., Korányi Vándorgyűlés 1954 (Передвижная конференция, посвященная памяти Кораньи, 1954).
- Clauberg, C., Zur Physiologie und Pathologie der Sexualhormone, insbesondere des Hormons des Corpus luteum; I. Mitteilung: Der biologische Test für das Luteohormon (das spezifische Hormon des Corpus luteum) an infantilen Kaninchen. *Zentralbl. F. Gynäk.* 54, 275 (1930).
- Cohen, H. — Bates, R. W., A Simple Quantitative Colorimetric Method for Estrogenic Steroids. *J. Clin. Endocrinol.* 7, 701 (1947).
- Cole, H. H. — Hart, G. H., Sex Hormones in Blood Serum of Mares; Sera of Mares From 222nd Day of Pregnancy to First Heat Period Post-Partum. *Amer. J. Physiol.* 93, 57 (1930).
- Collip, J. B., Extraction of a Parathyroid Hormone which Will Prevent or Control Parathyroid Tetany and which Regulates Level of Blood Calcium. *J. Biol. Chem.* 63, 395 (1925).
- Collip, J. B. — Pugsley, L. J. — Selye, H. — Thomson, D. L., Observations Concerning Mechanism of Parathyroid Hormone Action. *Brit. J. Exp. Path.* 15, 335 (1934).
- Connor, A. C. — Swenson, R. E. — Park, C. W. — Gangloff, E. C. — Lieberman, R. — Curtis, G. M., The Determination of the Blood Iodine. A Useful Method for the Clinical Laboratory. *Surgery* 25, 510 (1949).
- Cooke, W. T. — Barclay, J. A. — Govan, A. D. T. — Nagley, L., Osteoporosis Associated with Low Serum Phosphorus and Renal Glycosuria. *Arch. Int. Med.* 80, 147 (1947).
- Copre, C. L., Young Chick as Test for Thyrotropic Hormone. *J. Physiol.* 94, 358 (1938).
- Corcoran, A. C. — Page, J. H. J., Methods for the Chemical Determination of Corticosteroids in Urine and Plasma. *J. Lab. and Clin. Med.* 33, 1326 (1948).
- Corner, G. W. — Allen, W. M., Physiology of the Corpus Luteum; II. Production of a Special Uterine Reaction (Progestational Proliferation) by Extracts of the corpus luteum. *Am. J. Physiol* 88, 1326 (1929).

- Corner, G. W., Glandular Physiology and Therapy Symposium. American Med. Assoc. Chapter XV Corpus Luteum Therapy, 211, 1935.
- Crispell, K. R. — Parson, W. — Sprinkle, P., A Simplified Technique for the Diagnosis of Hyperthyroidism Utilising the One-Hour Uptake of Orally Administered J^{131} . *J. Clin. Endocrinol.* 13, 2 (1953).
- Csépay, K. — Fortsner, B., Eine klinische Methode zur Wertbestimmung von Insulinpräparaten. *Endokrinologie* 3, 412 (1929).
- Curtis, J. M. — Wilt, E. — Kundsens, L. F., Some Quantitative Aspects of Estrogen Assays. *Endocrinology* 34, 149 (1944).
- Cushing, H., The Pituitary Body and its Disorders. J. B. Lippincott, Philadelphia 1912.
- Cutler, H. H. — Power, M. H. — Wilder, R. M., Concentrations of Sodium Chloride and Potassium in Blood Plasma and Urine of Patients with Addison's Disease; their Diagnostic Significance. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 13, 244 (1938).
- Cutler, H. H. — Power, M. H. — Wilder, R. M., Concentrations of Chloride, Sodium and Potassium in Urine and Blood; Their Diagnostic Significance in Adrenal Insufficiency. *JAMA* 111, 117 (1938).
- Cuyler, W. K. — Stimmel, B. F. — McCullagh, D. R., Quantitative Studies with the Thyreotropic Hormone. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 58, 286 (1936).
- Csillag, M. — Türr, E.-né, Váczy, L., Intrauterin adagolt oestrogen anyagok emberi egységének és hatásmechanizmusának vizsgálata (Исследование единиц и механизма действия эстрогенных веществ, вводимых внутриматочно, на людей). *Magy. Nőorv. Lapja* 12, 70 (1949).
- Csillag, M., Личное сообщение 1954.
- Dal, H. H. — Laidlaw, P. P., The Significance of the Suprarenal Capsules in the Action of Certain Alkaloids. *J. Physiol.* 45, 1 (1912).
- Dale, H. H. — Laidlaw, P. P., A Method of Standardising Pituitary (Infundibular) Extracts. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 4, 75 (1912).
- Danowski, T. S. — Hedenburg, S. — Greenman, J. H., The Constancy of the Serum. Precipitable or Protein-bound Iodine in Healthy Adults. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 768 (1949).
- Daughaday, W. H. — Jaffe, H. — Williams, R. H., Chemical Assay for „Cortin” Determination of Formaldehyde Liberated on Oxidation with Periodic Acid. *J. Clin. Endocrinol.* 8, 166 (1948).
- Daughaday, W. H. — Jaffe, H. — Williams, R. H., Adrenal Cortical Hormone Excretion in Endocrine and Nonendocrine Disease as Measured by Chemical Assay. *J. Clin. Endocrinol.* 8, 244 (1948).
- Dedman, M. L. — Stuart Mason, A. — Morris, P. — Morris C. J. O. R., The Bioassay of Thyrotrophic Hormone in the Hypophysectomized Rat Using 32 P. *Colloquia on Endocrinology*. Vol. V. J. and Churchill Ltd., London 1953. 10—18.
- Demeczky, M., A jód mikroanalitikai meghatározása. Műszaki doktori értekezés (Микроаналитическое определение йода). Budapest 1943.
- Deming, A. B. — Luetscher, J. A. jun., Bioassay of Desoxycorticosteronlike Material in Urine. *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.*, 73, 32 (1950).
- De Robertis, E., Assay of Thyrotrophic Hormones. *J. Clin. Endocrinol.* 8, 956 (1948).
- Dessau, F., Über die Zufuhr männlichen Hormone beim Kapaun durch Aufbringen auf den Kamm. *Acta Brev. Neerland.* 5, 139 (1935).
- Deuel, H. J. jun., Intermediary Metabolism of Fructose and Galactose. *Physiol. Rev.* 16, 139 (1936).
- Dingemans, E. — Huis in't Veld, L. G., Qualitative and Quantitative Estimation of 17-Ketosteroids in Urine by Colorimetry. *Acta Brevia Neerlandica* 14, 34 (1946).
- Dingemans, E. — Huis in't Veld, L. G. — De Laart, B. M., Clinical Method for the Chromatographic-Colorimetric Determination of Urinary 17-Ketosteroids. *J. Clin. Endocrinol.* 6, 635 (1946).
- Dohrn, M., Ist der Allen-Doisy Test spezifisch für weibliches Sexualhormon? *Klin. Wschr.* 6, 359 (1927).
- Dorfman, R. J. — Shypley, R. A. — Schiller, S. — Horwit, B. N., Studies on „Cold Test” as Method for Assay of Adrenal Cortical Steroids. *Endocrinology* 38, 165 (1946a).
- Dorfman, R. J., Studies on the Bioassay of Hormones; Assay of Testosterone Propionate and Androsterone, by Chick Comb Inunction Method. *Endocrinology* 42, 1 (1948).
- Dorfman, R. J., The Bioassay of Adrenal Cortical Steroids. *Ann. New York Acad. Sc.* 50, 556 (1949).
- Dorfman, R. J., Hormone Assay. C. W. Emmers. New York. Academic Press. 1950.
- Dorfman, R. J. — Potts, A. M. — Feil, M. L., Studies on the Bioassay of Hormones. The Use of Radiosodium for the Detection of Small Quantities of Desoxycorticosterone. *Endocrinology* 41, 464 (1947).

- Dorfman, R. J. — Ross, E. — Shipley, R. A., Relative Potencies of Adrenal Cortical Steroids as Determined by Cold Protection Test and by Glykogen Deposition Test. *Endocrinology* 38, 189 (1946b).
- Dorfman, R. J. — Dorfman, A. S., Studies on the Bioassay of Hormones — the Assay of Estrogen by a Chick Oviduct Method. *Endocrinology* 42, 85 (1948).
- Dougherty, T. F. — White, A., Effect of Pituitary Adrenotrophic Hormone on Lymphoid Tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.* 53, 132 (1934).
- Dougherty, T. F. — White, A., Influence of Hormones on Lymphoid Tissue Structure and Function. Role of Pituitary Adrenotrophic Hormone in Regulation of Lymphocytes and Other Cellular Elements of Blood. *Endocrinology* 35, 1 (1944).
- Dragstedt, E. R. et al. (Van Prohaska — Harm), Observations on Substance in Pancreas (Fat Metabolizing Hormone) which Permits Survival and Prevents Liver Changes in Depancreatized Dogs. *Am. J. Physiol.* 117, 175 (1936).
- Dresel, J., Effect of Prolactin on Estrus Cycle of Non-Parous Mice. *Science* 82, 173 (1935).
- Du Bois, E. F., Basal Metabolism in Health and Disease. 3rd. ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1936.
- Du Vigneau, 1954: цит: Bersin, Th., *Biochemie der Hormone*. Akad.-Verl. Leipzig 1959.
- Ehrmann, R., Über eine Physiologische Wertbestimmung des Adrenalins und seinen Nachweis im Blut. *Arch. exper. Path.* 53, 97 (1905).
- Eik-Nes, K. — Nelson, D. H. — Samuels, L. T., Determination of 17, 21-Hydroxycorticosteroids in Plasma. *J. Clin. Endocrinology and Metab.* 13, 1280 (1953).
- Ellsworth, R. Studies on Physiology of Parathyroid Glands: Action of Parathyroid Extract on Renal Threshold for Phosphorus. *J. Clin.* 11, 1011 (1932).
- Ellsworth, R. — Howard, J. E., Studies on Physiology of Parathyroid Glands; Some Responses of Normal Human Kidneys and Blood to Intravenous Parathyroid Extract. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 55, 296 (1934).
- Engel, A. — Euler, U. S., von, Diagnostic Value of Increased Output of Noradrenaline and Adrenaline in Pheochromocytoma, *Lancet* 2, 387 (1950).
- Escamilla, R. F. — Lissner, H., Simmonds, disease; Clinical Study with Review of Literature; Differentiation from anorexia nervosa by Statistical Analysis of 595 Cases, 101 of which Were Proved Pathologically. *J. Clin. Endocrinol.* 2, 65 (1942).
- Euler, U. V., Noradrenaline (Arterenol) Adrenal Medullary Hormone and Chemical Transmitter of Adrenergic Nerves. *Erg. Physiol.* 46, 261 (1950).
- Evans H. M. — Long, J. A., The Effect of the Anterior Lobe Administered Intraperitoneally Upon Growth, Maturity and Oestrus Cycles of the Rat. *Anat. Rec.* 21, 62 (1921).
- Evns, H. M. — Simpson, M. E., Sex Difference in Hormone Content of Anterior Hypophysis of Rat., *Amer. J. Physiol.* 89, 375 (1929a).
- Evans, H. M. — Simpson, M. E., Effect of Pregnancy on Hypophysis of Rat and Cow as Judged by Capacity of Implants to Produce Precocious Maturity. *Amer. J. Physiol.* 89, 379 (1929b).
- Evans, H. M. — Simpson, M. E., Comparison of Ovarin Changes Produced in Immature Animals by Implants of Hypophyseal Tissue and Hormone from Urine of Pregnant Women. *Amer. J. Physiol.* 89, 380 (1929c).
- Evans, H. M. — Simpson, M. G., Hormones of Anterior Hypophysis. *Am. J. Physiol.* 98, 511 (1931).
- Evans, H. M. — Simpson, M. E. — Turpeinen, K., Stimulation of Deciduum Around Threads on Administration of Lactogenic and Adrenocorticotrophic Hormones. *Anat. Rec. (Suppl.)* 70, 26 (1938).
- Evans, H. M., Glandular Physiology and Therapy. AMA Chicago 1942, 19.
- Evans, H. M. — Simpson, M. E. — Marx, W. — Kibrick, E., Bioassay of Pituitary Growth Hormone. Width of Proximal Epiphyseal Cartilage of Tibia in Hypophysectomized Rats. *Endocrinology* 32, 13 (1943).
- Evans, H. M. — Becks, H. — Asling, C. W. — Simpson, M. E. — Li, C. H., The Gigantism Produced in Normal Rats by Injection of the Pituitary Growth Hormone. IV. Skeletal Changes: Tibia, Costochondral Junction and Caudal Vertebrae. *Growth* 12, 43 (1948).
- Evans, H. M. — Asling, C. W. — Simpson, M. E. — Becks, H., The Growth of Hypophysectomized Female Rats Following Chronic Treatment with Pure Pituitary Growth Hormone. *Growth* 13, 191 (1949).
- Exton, W. G., One-hour Two Dose Dextrose Tolerance Test. *Am. J. Clin. Path.* 4, 381 (1934).
- Faredin, I., A vér fehérjéhez kötött jódtartalmának meghatározásáról (Об определении содержания йода в йодопотеинах крови). *Kísérletes Orvostud.* 99 (1955).
- Faredin, I. — Blahó, Gy., Untersuchungen des neutralen 17-Ketosteroids. *Zschft. Inn. Med.* 13, 339 (1958).

- Fáradin, I., Novaszél, F., Blahó, Gy., Neutrális 17-ketosteroid vizsgálatok (Исследования нейтральных 17-кетостероидов). *Kísérletes Orvostudomány* 9, 225 (1867).
- Fehér, T., Holló I., Koref, O., В рукописи.
- Fellinger, K.—Höfer, R.—Vetter, H., Die Reproduzierbarkeit kurzzeitiger Radiojoduntersuchungen. *Wien. klin. Wschr.* 67, 712 (1955).
- Fenn, W. O., Active Principles of the Pituitary Posterior Lobe. *J. Physiol.* 59, 35 (1925).
- Ferguson, R. S., Pathologic Physiology of Teratoma Testis. *JAMA* 101, 1933 (1933).
- Fewold—Hisaw, F. L.—Leonard, S. L., Gonad Stimulating and Luteinizing Hormones of Anterior Lobe of Hypophysis. *Amer. J. Physiol.* 97, 291 (1931).
- Fewold, H. L., Extraction and Standardization of Pituitary Follicle Stimulating and Luteinizing Hormones. *Endocrinology.* 24, 435 (1939).
- Finklestein, M., Microdetermination of Steroid Estrogen in Urine by Fluorometry. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 69, 181 (1948).
- Fitzgerald, P. J.—Foote, F. W., The Function of Various Types of Thyroid Carcinoma as Revealed by the Radioautographic Demonstration of Radioactive Iodine (J^{131}). *Ir. J. Clin. Endocrinol.* 9, 1153 (1949).
- Florsheim, W. H.—Moskowitz, N.—Schwartz, J. R.—Morton, M. E., A New Assay for Thyrotrophic Hormone Based Upon Thyroidal Phospholipid Turnover in vitro. *Endocrinology* 60, 683 (1957).
- Fluhmann, C. F., Anterior Pituitary Hormone in the Blood of Women with Ovarian Deficiency. *JAMA* 93, 672 (1929).
- Földi, M.—Kovács, A.—Takács, L.—Koltay, E., Natriumausscheidung in Hypoxaemie. *Acta Med. Hung.* 8, 19 (1955).
- Fraenkel-Conrat, J.—Fraenkel-Conrat, H.—Evans, H. M., Effects of Purified Pituitary Preparations on Nonprotein Nitrogen Constituents of Blood. *Am. J. Physiol.* 137, 200 (1942).
- Fraenkel-Conrat, H.—Simpson, M. E.—Evans, H. M., Effect of Hypophysectomy and of Purified Pituitary Hormones on Liver Arginase Activity of Rats. *Am. J. Physiol.* 138, 439 (1943).
- Frame, E. G., A Micro Method for the Separation of 17-Ketosteroids into alpha and beta Fractions. *Endocrinology* 34, 175 (1944).
- Frank, R. T.—Goldberger, M. A., Significance of Female Sex Hormone Reaction in the Male Blood. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 25, 476 (1928).
- Frank, R. T.—Goldberger, M. A.—Spielman, A Method for Demonstrating Prepituitary Maturity Hormone in the Blood of non Pregnant Women. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 28, 999 (1931).
- Frank, R. T., The Hormonal Causes of Premenstrual Tension. *Arch. Neurol. and Psychiat.* 26, 1053 (1931).
- Frank, R. T., Premature Sexual Development in Children Due to Malignant Ovarian Tumors. *Am. J. Dis. Child.* 43, 942 (1932).
- Frank, R. T.—Goldberger, M. A.—Spielman, Present Endocrine Diagnosis and Therapy: a Critical Analysis Based on Hormone Studies in the Female. *JAMA* 103, 393 (1934).
- Frank, R. T.—Salmon, K. J., Gonadotropic Blood and Urine Cycles in Normal Menstruating Women. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 32, 1237 (1935).
- Frank, R. T., Sex Endocrine Factors in Blood and Urine in Health and Disease. *Glandular Physiology and Therapy. Symposium American Medical Association, 1935. Chapter XVI.*
- Fraser D. T., White Mice and Assay of Insulin. *J. Lab. and Clin. Med.* 8, 425 (1923).
- Freedberg, S.—Chamovitz, D. L.—Kurland, G. S., Thyroid Function in Normal and Pathologic States as Revealed by Radioactive Iodine Studies. I. Thyroid J^{131} Uptake and Turnover in Euthyroid, Hyperthyroid and Hypothyroid Subjects. II. Factors Influencing the Uptake and Turnover of J^{131} by the Thyroid Gland. *Metabolism* 1, 26 (1952).
- Freud, J.—Levie, L. H., Hypophyse und Schwanzwachstum der Ratte. Ein Test für Wachstumshormon. *Arch. internat. de Pharmacodyn. et de therap.* 59, 232 (1938).
- Freud, J.—Levie, L. H.—Kroon, D. B., Observations on Growth (Chondrotrophic) Hormone and Localization of its Point of Attack. *J. Endocrinal.* 1, 56 (1939).
- Freud, J.—Dingemanse, E., Seven Years' Experience of the Action of a Growthhormone Preparatoin on Rats. *Acta Brevia Neerland.* 14, 89 (1946).
- Friedmann, M. H., Mechanism of Ovulation in Rabbit; Demonstration of Humoral Mechanism. *Amer. J. Physiol.* 89, 438 (1929a).
- Friedmann, M. H., Mechanism of Ovulation in Rabbit; Ovulation Produced by Injection of Urine from Pregnant Women. *Amer. J. Physiol.* 90, 617 (1929b).
- Friedman, M. H., Mechanism of Ovulation in the Rabbit. II. Ovulation Produced by the Injection of Urine from Pregnant Women. *Amer. J. Physiol.* 90, 619 (1930).

- Friedman, M. H., On Mechanism of Ovulation in Rabbit; Quantative Observations on Action of Esxtracts of Urine of Pregnancy. *J. Pharmacol. (Am.)* 45, 7 (1932).
- Funk, The Influence of a Vitamine-Free Diet on the Carbohydrate Metabolism. *J. of Physiology* 48, 328 (1914).
- Gaarenstroom, J. H.—Waterman, L.—Laquer, L., A Method for Standardizing the Cortical Hormone. *Acta Brev. Neerland.* 7 10 (1937).
- Gaarenstroom, J. H.—Hubbé, J.—De Joung, S. E., The „Diabetogenic” Activity of Growth Promoting Extracts in Rats. *J. Endocrinol.* 6, 71 (1949).
- Gaebler, O. H., Some Effects of Anterior Pituitary Extracts on Nitrogen Metabolism, Water Balance and Energy Metabolism. *J. Exper. Med* 57, 349 (1933).
- Gaebler, O. H.—Price, W. H., Effects of an Anterior Pituitary Growth Preparation on Protein Metabolism. *J. Biol. Chem.* 121, 497 (1937).
- Gallagher, T. F.—Koch, F. C., Testicular Hormone. *J. Biol. Chem.* 84, 495 (1929).
- Galli-Mainini, C., Pregnancy Test with Male Batrachia. *Endocrinology* 43, 349 (1948).
- Geist, S. H.—Salmon, U. J., The Evaluation of the Human Vaginal Smear in Relationship to the Histology of the Vaginal Mucosa. *Am. J. Obstet. and Gynec.* 38, 392 (1939).
- Gemzell, A. C.—Heij Kenskjöld, F., Growth Hormone Content in Human Pituitaries. *Endocrinology* 59, 681 (1956).
- Gemzell, A. C.—Li, C. H., Estimation of Growth Hormone Content in a Single Human Pituitary. *J. Clin. Endocrinology and Metab.* 18, 149 (1958).
- Gerlóczy, F., Normocalcaemic Tetany. *Pediatrics Danub.* 3, 134 (1948).
- Geschickter, C. F.—Lewis—Dean—Hartman, C. G., Tumors of the Breast Related to the Oestrin Hormone. *Am. J. Cancer.* 21, 828 (1934).
- Gibbs, O. S., A Practical Test for the Antidiuretic Action of Pituitary. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 40, 129 (1930).
- Gilliland, J. C.—Fraser, R., Assay of Thyrotrophic Hormone by 131 J. Discharge. *Colloquia on Endocrinology. Vol. V. J. and A. Churchill Ltd., London* 1953. 20—29.
- Goldenberg, M.—Aranow, H., Diagnosis of Pheochromocytoma; by the Adrenergic Blocking Action of Benzodioxan. *JAMA* 143, 1139 (1950).
- Goldenberg, N.—Faber, M.—Alston, E. J.—Chargoff, E. C., Evidence for the Occurrence of Nor-Epinephrine in the Adrenal Medulla. *Science* 109, 534 (1949).
- Gray, C. H.—Parotth, D. M. V., The Measurement of ACTH-Activity in Plasma. *Colloquia on Endocrinology* 19.53, 153. Vol. V. J. and Churchill Ltd.
- Greaves, J. D.—Frieberg, J. K—Johns, H. E., Preparation and Assay of Anterior Pituitary Fractions Rich in Diabetogenic and Respiratory Quotient-Producing Substances. *J. Biol. Chem.* 133, 243 (1939).
- Greenspan, F. S.—Li, C. H.—Simpson, M. G.—Evans, H. M., Bioassay of Hypophyseal Growth Hormone; the Tibia Test. *Endocrinology* 45, 455 (1949).
- Greep, R. O.—Van Dyke, H. B.—Chow, B. F., Gonadotropins of Swine Pituitary; Various Biological Effects of Purified Thylakentrin (FSH) and Pure Metakentrin (ICSH). *Endocrinol.* 30, 635 (1942).
- Grollman, A., Essentials of Endocrinology 2. ed. Lippincott Philadelphia 1947, 407.
- Gross, J.—Pitt-Rivers, R., The Identification of 3 : 5 : 3'-1-Triiodothyronine in Human Plasma. *Lancet* 1, 439 (1952).
- Gross, J.—Pitt-Rivers, R., Physiological Activity of 3—5 :3'-1-Triidothyronine. *Lancet* 1, 592 (1952).
- Gross, J.—Pitt-Rivers, R.—Trotter, W. R., Effect of 3 : 5 :3'-1-Triiodothyronine in Myxoedema. *Lancet* 1, 1044 (1952).
- Gudernatsch, J. F., Feeding Experiments on Tadpoles; II. A further Contribution to the Knowledge of Organs with Internal Secretion. *Am. J. Anat.* 15, 431 (1914).
- Hagfield, G., The Natura and Origin of the Mammatrophic Agent Present in Human Female Urine. *Lancet* 1, 1058 (1957).
- Ham, G. C.—Landis, E. M., A Comparison of Pituitrin with the Antidiuretic Substance Found in Human Urine and Placenta. *J. Clin. Investigation* 21, 455 (1942).
- Ham, G. C., Reproducible Diuresis and Chliruesis for Bioassay of Antidiuretic Activity. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 53, 210 (1943).
- Hamburger, Weitere Untersuchungen über die Gondadotropen Hormone bei der trächtigen Stute. *Endokrinologie* 17, 13 (1936).
- Hamilton, H. C., The Pharmacological Assay of Pituitary Preparations. *J. Amer. Pharmac.* 1, 1117 (1912).
- Hamilton, H. C.—Rowe, L. W., Pituitary Standardization. *Labor. and Clin. Med.* 2, 120 (1916).
- Hamilton, B. L. K.—Schwartz, C., A Method for the Determination of Small Amounts of Parathyroid Hormone. *J. Pharmacol.* 6, 285 (1932).

- Hamilton, J. G., Rates of Absorption of Radioactive Izotopes of Sodium, Potassium, Chloride, Bromine and Iodine in Normal Subjects. *Am. J. Physiol.* 124, 667 (1938).
- Hamilton, J. G.—Soley, M. H.—Reilly, W. A.—Eichorn, K. B., Radioactive Iodine Studies in Childhood Hypothyroidism. *Am. J. Dis. Children* 66, 495 (1942).
- Hamilton, J. G.—Soley, M. H., Studies in Iodine Metabolism of the Thyroid Gland in situ by the Use of Radioiodine in Normal Subjects and in Patients with Various Types of Goiter. *Amer. J. Physiol.* 131, 135 (1940).
- Hammen, L.—Hirschman, J. J., Studies on Blood Sugar. IV. Effects Upon the Blood Sugar of the Repeated Ingestion of Glucose. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 30, 306 (1919).
- Hankiss, J., Antidiuretikus hormon titrálása diabetes insipidusos betegekben (Титрование антидиуретического гормона у больных несахарным диабетом). *Orv. Hetilap* 11, 294 (1953).
- Hare, K.—Melville, G. V.—Chambers, G. H.—Hare, R. S., Assay of Antidiuretic Material in Blood and Urine. *Endocrinology* 36, 323 (1945).
- Harris, S., Clinical Types of Hyperinsulinism; Report of Cases. *Am. J. Digest., Dis. and Nutrition* 1, 562 (1934).
- Harrison, H. G.—Harrison, H. C., Renal Excretion of Inorganic Phosphate in Relation to Action of Vitamin D and Parathyroid Hormone. *J. Clin. Investigation* 20, 47 (1941).
- Harrop, G. A. jun.—Pfiffner, J. J.—Weinstein, A.—Swingle, W. W., Biological Method of Assay of Adrenal Cortical Hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 29, 449 (1932).
- Hartman, F. A.—Lewis, L. A.—Thatcher, J. S., Assay of Sodiumretaining Substances. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 48, 60 (1941).
- Hartman, C. G.—Littrell, J. L.—Tom, J., Weanling Guinea pig as Test Object for Estrogen Assay. *Endocrinology* 39, 120 (1946).
- Haury, V. G.—Cantarow, A., Effect of Magnesium Sulfate on Serum and Peritoneal Fluid Calcium, Magnesium, Inorganic Phosphorus. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 43, 335 (1940).
- Haynal, I., A hypophysis-diencephalon-rendszer correlatiós zavarán alapuló kórképek (Заболевания на почве корреляционных расстройств гипофизарно-диэнцефальной системы). *Сообщ. V Отд. АНВ* 6, 307 (1955).
- Haynal, L.—Graf, F.—Matsch, J.—Cseley—Egyedi, A hypophysis hypothalamus rendszer szerepe a polycythemia vera és a polyglobuliák pathogenesisében (Роль гипофизарно-гипоталамической системы в патогенезе полицитемии и полиглобулий). *Orv. Hetilap* 91, 1025 (1950). *Acta Med. Scand.* 1, 139 (1950).
- Haynal, L.—Graf, F.—Matsch, J., A polycythemia kezelése a hypophysis-hypothalamus rendszer működésének paraoxypropiophenollal való csökkenése révén (Лечение полицитемии путем понижения деятельности гипофизарно-гипоталамической системы применением параоксипропиофенола). *Orv. Hetilap* 94, 1(1953).
- Heard, R. D. H.—Sobel, H.—Venning, E. H., The Neutral Lipidsoluble Reducing Substances of Urine as an Index of Adrenal Cortical Function. *J. Biol. Chem.* 165, 699 (1946).
- Heard, R. D. H.—Sobel, H. J., Steroids VIII. A Colorimetric Method for the Estimation of Reducing Steroids. *J. Biol. Chem.* 165 687 (1946).
- Heckel, G. P., Pregnanediol Excretion in Normal Women. *New York State J. Med.* 42, 2103 (1942).
- Heller, H., Effect of Hydrogen-Ion Concentration on Stability of Antidiuretic and Vaso-pressor Activities of Posterior Pituitary Extracts. *J. Physiol.* 96, 337 (1939).
- Heller, C. G.—Maddock, W. O.—Jungck, G. O.—Nelson, W. O., The Sertoli Cell. *J. Clin. Investigation* 27, 540 (1948).
- Heller—Setlow, Fluorescence of Mixtures of Arterenol, Epinephrine and Phosphate. *Science* 112, 88 (1950).
- Heller—Setlow—Mylon, Fluorimetric Studies of Epinephrine and Arterenol. *Amer. J. Physiol.* 161, 268 (1950).
- Herring, V. V.—Evans, H. M., Effects of Purified Anterior Pituitary Hormones on Carbohydrate Stores of Hypophysectomized Rats. *Am. J. Physiol.* 140, 452 (1943).
- Hertz, S.—Roberts, A.—Salter, W. T., Radioactive Iodine as Indicator in Thyroid Physiology; Metabolism of Iodine in Graves' Disease. *J. Clin. Investigation* 21, 25 (1942).
- Hertz, S.—Roberts, A., Radioactive Iodine as Indicator in Thyroid Physiology; Use of Radioactive Iodine in Differential Diagnosis of 2 Types of Graves' Disease. *J. clin. Invest.* 21, 31 (1942).
- Hess, J. H.—Kunstadter, R. H.—Saphir, W., Urinary Excretion of Gonadotropic Hormone in Cryptorchidism. *JAMA* 108, 352 (1937).
- Hetényi, G., A diabetes kettőségről (О двойственности диабета). Доклад в союзе врачей, 1946.
- Himsworth, H. P., Physiological Activation of Insulin. *Clin. Sci.* 1, (1933).

- Himsworth, H. P., Dietetic Factor Determining Glucose Tolerance and Sensitivity to Insulin of Healthy Men. *Clin. Sci.* 2, 67, 95, 117 (1935).
- Himsworth, H. P., Mechanism of Diabetes Mellitus. *Lancet* 2, 171 (1939).
- Himsworth, H. P.—Kerr, Insulin and Alimentary Hyperglycaemia in Young Normal Subjects. *Clin. Sci.* 4, 119 (1939).
- Hisaw, F. L., The corpus luteum Hormone: II. Experimental Relaxation of the Pelvic Ligaments of the Guinea-Pig. *Physiol. Zool.* 2, 59 (1929). Цит.: Frank, R. T., Glandular Physiology and Therapy Symposium. Amer. Med. Assoc. 1935. Chapter XVI. Sex. Endocrine Factors in Blood and Urine in Health and Disease.
- Hisaw, F. L.—Meyer, R. K.—Fevold, H. L., Production of a Premenstrual Endometrium in Castrated Monkeys by Ovarian Hormones. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 27, 400 (1930).
- Hofmann, H.—Staudinger, H., Papierchromatographische Trennung und Bestimmung der Nebennierenrindenhormone. *Biochem. Z.* 322, 230 (1951).
- Hofmann, H.—Staudinger, H., Papierchromatographische Trennung und Bestimmung der Nebennierenrindenhormone. *Die Naturwissenschaften* 38, 213 (1951).
- Hoffmann, F., Die Sexualhormontherapie in der Gynäkologie. Johann Ambrosius Barth, Leipzig 1953.
- Hogben, L. T.—Schlapp, W.—Macdonald, A. D., Studies on the Pituitary. IV. Quantitative Comparison of Pressor Activity. *Quart. J. Exper. Physiol.* 14, 301 (1924).
- Hooker, C. W.—Forbes, T. R., Bioassay for Minute Amounts of Progesterone. *Endocrinology* 41, 158 (1947).
- Howard, E. D.—Sniffen, R. C.—Simpson, F. A.—Albright, F., Testicular Deficiency; Clinical and Pathologic Study. *J. Clin. Endocrinol.* 10, 121 (1950).
- Hrubetz, M. C., Assay of Insulin and Blood Sugar Level, *Am. Physiol.* 107, 284 (1934).
- Hueper, W., Effect of Repeated Injections of Parathyroid Extract on Calcification of Osteoid Tissues. *Arch. Path. and Lab. Med.* 3, 1002 (1927).
- Hueper, E., Metastatic Calcifications in the Organs of the Dog after Injections of Parathyroid Extract. *Arch. Path.* 3, (1927).
- Hühner, M., 1928 цит.: Hurxthal, L. M.—Musulin, N.
- Hurxthal, L. M., Blood Cholesterol in Thyroid Disease; Analysis of Findings in Toxic and in Nontoxic Goiter before Treatment. *Arch. Int. Med.* 51, 22 (1933).
- Hurxthal, L. M.—Mumlin, N., Clinical Endocrinology. Vol. 2. J. B. Lippincott Comp., 1953.
- Ingalls, T. F.—Donaldson, G. A.—Albright, F., Locus of Action of Parathyroid Hormone; Experimental Studies with Parathyroid Extract on Normal and Nephrectomized Rats. *J. Clin. Investigation* 22, 603 (1943).
- Ingle, D. J., Work Capacity of Adrenalectomized Rat Treated with Cortin. *Am. J. Physiol.* 116, 622 (1936).
- Ingle, D. J., Quantitative Assay of Adrenal Cortical Hormones by Muscle-Work Test in Adrenalectomized Rat. *Endocrinology* 34, 191 (1944).
- Ingle, D. J., Biologic Properties of Cortisone; Review. *J. Clin. Endocrinol.* 10, 1312 (1950).
- Jayle, M. F.—Libert, O., Dosage colorimétrique du prégnandiol glycuronide au cours du cycle menstruel et de la grossesse. *Bull. Soc. Chem. Biol.* No. 28, 373 (1946).
- John, H. J., Hyperthyroidism Showing Carbohydrate Metabolism Disturbances; 10 Years' Study and Follow-up of Cases. *JAMA* 99, 620 (1932).
- Jores, A., Untersuchungen über das Melanophorenhormon und seinen Nachweis im menschlichen Blut. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 87, 266 (1933).
- Joslin, E. P.—Root, H. F.—White, P.—Marble, A., The Treatment of Diabetes Mellitus. 9th Ed. Lea and Febiger, Philadelphia 1952. 702.
- Juhn, M.—Gustavson, R. G., Forty-Eight-hour Test for Female Hormone with Capon Feathers as Indicator. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 27, 747 (1930).
- Julesz, M., A hypothalamus-hypophysis rendszer belgyógyászati vonatkozásai (Связь внутренних болезней с деятельностью гипофизарно-гипоталамической системы). *Orv. Lapja* 4, 913 (1948).
- Julesz, M., Die Bewertung der doppelten Glykosebelastungsversuche. *Z. f. ges. exp. Med.* 79, 153 (1931).
- Julesz, M.—Faredin, J.—Tényi, M., Izolált steroid anyagcserezavar corticogenitalis syndromában (Изолированное стероидное расстройство при кортикогенитальном синдроме). *Magyar Belorv. Arch.* 13, 33 (1960).
- Julesz, M., Слово к докладу академика Хайнала. *Сообщ. V-ого Отд-а АНВ* 6, 307 (1955).
- Julesz, M.—Gábor, Gy.—Megyesi, P., A B₁ vitamin, mint antidiabetogen tényező (Витамин B₁ как антидиабетогенный фактор). *Magy. Belorv. Arch.* 1, 2 (1948).

- Julesz, M. — Csizmadia, M. — Megyesi, P., Újabb adatok a B₁ vitamin és a szénhidrát anyagcsere közötti összefüggés kérdéséhez (Новые данные к вопросу о взаимосвязи витамина B₁ с углеводным обменом). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 4 (1949).
- Julesz, M. — Megyesi, P., A B₁ vitamin hatása hypophysis transzplantált nyulak vércukor görbéjére (Влияние витамина B₁ на сахарную кривую у кроликов после пересадки гипофиза). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 4 (1949).
- Julesz, M. — Földi, M. — Romhányi, Gy. — Szatmári, É., A castratio hatása a Masugi-nephritisre (Влияние кастрации на нефрит Масуджи). *Orv. Hetilap* 47, 82 (1952).
- Julesz, M. — Szatmári, É. — Holló, I. — Kukucska, F., Hypophysis elülsőlebeny túlműködés hatása a histamin inhalációs shockra. (Влияние гиперфункции передней доли гипофиза на гистаминный ингаляционный шок). *Kísérletes Orvostudomány* 4, 6 (1952).
- Junkmann, K. — Schoeller, W., Über das thyreotrope Hormon des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 11, 1176 (1932).
- Junkmann, K. — Loeser, A., Die Wertbestimmung des thyreotropen Hormons der Hypophyse. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 188, 474 (1938).
- Kahnt, L. C. — Doisy, E. A., Vaginal Smear Method of Assay of Ovarian Hormone. *Endocrinology* 12, 760 (1928).
- Katzman, P. A. — Doisy, E. A., The Quantitative Determination of Small Amounts of Gonadotropic Material. *J. Biol. Chem.* 106, 125 (1934).
- Kaufman, C., Echte Menstruation bei einer kastrierten Frau durch Zufuhr von Ovarialhormonen. *Zentralbl. f. Gynäk.* 57, 42 (1933).
- Keating, F. R. jun. — Power, M. H. — Berkson, J. — Haines, S. F., The Urinary Excretion of Radioiodine in Various Thyroid States. *J. Clin. Invest.* 26, 1138 (1947).
- Kelly, G. L. — Florenc, L., The Effect of Serum from pregnant Women on the Oestral Cycle of the Guinea-Pig. *Surg. Gynec. and Obst.* 50, 435 (1930).
- Kenigsberg, S. — Pearson, S. — Mc. Gavack, T. H., The Excretion of 17-Ketosteroids I. Normal Values in Relation to Age and Sex. *J. Clin. Endocrinol.* 9, 426 (1949).
- Kepler, E. J., Relationship of „Crooke's changes" in Basophilic Cells of Anterior Pituitary Body to Cushing's Syndrome (Pituitary). *Basophilism J. Clin. Endocrinology* 5, 70 (1945).
- Kepler, E. J. — Locke, W., The Adrenals. Chapter 4. Williams, Textbook of Endocrinology. W. B., Saunders Company. Philadelphia, London 1945, 245.
- Kerr, S. E., Effect of Insulin and of Pancreatectomy on Distribution of Phosphorus and Potassium in Blood. *J. Biol. Chem.* 78, 35 (1928).
- Kibrick, E. A. — Bectes, H. — Marx, W. — Evans, H. M., Effect of Different Dose Levels of Growth Hormone on Tibia of Young Hypophysectomized Female Rats. *Growth* 5, 437 (1941).
- Klinefelter, H. E. jun. — Albright, F. — Griswold, G. C. J., Experience with Quantitative Test for Normal or Decreased Amounts of Follicle Stimulating Hormone in Urine in Endocrinological Diagnosis. *Clin. Endocrinol.* 3, 529 (1943).
- Knaus, H., Zur Frage der Standardisation des Corpus luteum-Extraktes. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 151, 371 (1930).
- Knaus, H., Zur Technik der Registration von Bewegungen der menschlichen Gebärmutter. *Zentrbl. f. Gynäk.* 57, 2658 (1933).
- Kober, S., Eine kolorimetrische Bestimmung des Brunsthormons (Menformon). *Biochem. Ztschr.* 239, 209 (1931).
- Koch, F. D., Male Sex Hormones. *Physiol. Rev.* 17, 153 (1937).
- Komor, K. — Garas, Zs., Altatásban végzett alapanyagcsere-vizsgálat differenciáldiagnosztikai jelentősége (Дифференциально-диагностическое значение исследования основного обмена под наркозом). *Orv. Hetilap* 95, 14 (1954).
- Kovách, A. — Földi, M. — Papp, M. — Koltay, E., Wirkung von Dibenamin und Adrenalectomie auf die hypoxische Hyponatrurie. *Acta Med. Hung.* 10, 25 (1956).
- Komáromy, J. — Julesz, M., Neопубликованные данные, 1953.
- Kriss, J. P., Uptake of Radioactive Iodine after Intravenous Administration of Tracer Doses. *J. Clin. Endocr.* 11, 289 (1951).
- Kun — Horváth, Influence of Oral Saccharin on Blood Sugar. *Proc. Exp. Biol.* 66, 175 (1947).
- Kurzrok, R. — Kirkman, J. J. — Greelman, M., Studies Relating to the Time of Ovulation. *Am. J. Obst. and Gynec.* 28, 319 (1934).
- Kulz, R. L., Method of Assay of Extracts Containing Suprarenal Cortical Hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 29, 91 (1931).
- Laqueur, E., Zur Eichung brunstgebender Stoffe: ein Wort über therapeutischen Wirkungswert. *Klin. Wschr.* 14, 339 (1935).
- Läwen, Al., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. *Arch. f. Exper. Path.* 51, 415 (1904).

- Lerman, J., Physiologic Activity of 1-Triiodothyronine. *J. of Clin. Endocrin.* a. *Metab.* 13, 1341 (1953).
- Li, C. H. — Simpson, M. E. — Evans, H. M., The Gigantism Produced in Normal Rats by Injection of the Pituitary Growth Hormone. III. Main Chemical Components of the Body. *Growth* 12, 39 (1948).
- Li, C. H. — Geschwind, J. — Evans, H. M., The Effect of Growth Hormone on the Inorganic Phosphorus Levels in the Plasma. *Endocrinology* 44, 67 (1949).
- Li, C. H., Bioassay of Growth Hormone. *Colloquia on Endocrinology*. Vol. V. Ciba Foundation J. and Am. Churchill Ltd., London 1953. 115—121.
- Li et al., 1955. цит.: Bersin, Th., *Biochemie der Hormone*. Akademische Verlagsgesellschaft, Geest und Portig K. — G., Leipzig 1959.
- Lichwitz, L., *Pathologie der Funktionen und Regulationen* A. W. Sijthoff's Uitgeversmaatschappij N. V. 172 1936.
- Lloyd, C. E. — Rogers, W. F. jun., — Williams, R. H., Quantitative Studies of Opening of Vagina of Immature Rats Following Injection of Female Blood and Urine. *Endocrinology* 39, 256 (1946).
- Long, C. N. H. — Fry, E. G., Effect of Epinephrine on Adrenal Cholesterol and Ascorbic Acid. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 59, 67 (1945).
- Long, C. N. H., Conditions Associated with Secretion of Adrenal Cortex. *Fred. Proc* 6, 461 (1947).
- Loraine, J. A., Recent Developments in Clinical Application of Hormone Assay. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 59, 536 (1952).
- Loraine, J. A., *Clinical Application of Hormon Assay*. E. & S. Livingstone Ltd. Edinburgh and London, 1958.
- Loraine, J. W., Ciba Foundation. *Colloquia on Endocrinology*, Vol. V. Clinical Applications of the Assay of Pituitary and Placental Gonadotrophins. 1953.
- Lostroh, A. J. — Choh Hao Li, Bioassay of Hypophyseal Growth Hormone in Hypophysectomized Mice by the Tibia Test. *Endocr.* 60, 308 (1957).
- Lyon, R., Pregnanediol Excretion at Onset of Labor. *Am. J. Obst. and Gynec.* 51, 403 (1946).
- Lyons, W. R. — Templeton, H. J., Intravaginal Assay of Urinary Estrin. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 33, 587 (1936).
- Lyons, W. R., *Cold. Spr. Harb. Gym. quant. Biol.* 5, 198 (1937). цит.: Astwood, E. B.: Ciba Foundation. *Colloquia on Endocrinology*. Vol. 1953. 76.
- Mac-Intyre, W. J., A Scientillation Counter for Measurement of J^{131} Uptake in the Thyroid Gland. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 75, 561 (1950).
- Mack, H. C., Vaginal Smear Technic; its Diagnosis of the Ovarian Failure, as an Index to Efficacy of Endocrine Therapy and as a Human Assay Method. *J. Clin. Endocrinol.* 31, 169 (1943).
- Mao-Kay, E. M., Influence of Adrenalectomy on Ketosis of Fasting and on Action to Anterior Pituitary Ketogenic Principle. *Am. J. Physiol.* 118, 184 (1937).
- Magyar, I. — Stekker, K., Kísérletek a Staub — Taugott jelenség magyarázatára. (Опыты с целью объяснения явления Штауба — Трауготта). *Magy. Belorv. Arch.* 4, 27 (1951).
- Magyar, I. — Sándor, I. — Vágó, E., Szénhidrátanyagcsere és kálium. I. A Staub-hatás mechanizmus (Калий и углеводный обмен. I. Механизм эффекта Штауба). *Kísér. Orvostud.* 6, 156 (1954).
- Man, E. B. — Smirnow, A. E. — Gildea, E. F. — Peters, J. P., Serum Iodine Fractions in Hyperthyroidism. *J. Clin. Invest.* 2, 773 (1942).
- Mansfeld, G., Az oxigénfogyasztás és a CO_2 termelés graphikus regisztrálására szolgáló klinikai készülék (Клинический аппарат для регистрации потребления кислорода и выработки CO_2). *Orv. Hetilap* 77, 127 (1933a).
- Mansfeld, G. — Mueller, F., Der Einfluß des Nervensystems auf die Mobilisierung von Fett. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettwanderung. *Pflügers Arch.* 152, 61 (1913).
- Marrian, C. F., The Urinary Oestrogens and Their Quantitative Determination. *Cancer* 10, 704 (1957).
- Martin, D. B. — Renold, A. E. — Dagenais, Y. M., An Assay for Insulin-like Activity Using Rat Adipose Tissue. *Lancet* 2, 76 (1958).
- Marx, W., Nagy, D. B. — Simpson, M. E. — Evans, H. M., Effect of Purified Pituitary Preparations on Urine Nitrogen in Rat. *Am. J. Physiol.* 137, 544 (1942).
- Marx, W. — Simpson, M. E. — Evans, H. M., Purification of Growth Hormone of Anterior Pituitary. *J. Biol. Chem.* 147, 77 (1943).
- Marx, W. — Simpson, M. E. — Evans, H. M., Specificity of Epiphyseal Cartilage Test for Pituitary Growth Hormone. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 55, 250 (1944).
- Mason, A. S. — Oliver, Urinary Excretion of Radioactive Iodine as a Diagnostic Aid in Thyroid Disorders. *Lancet* II, 456 (1949).

- Mather, A., Distribution of Extrogens Between Immiscible Solvents. *J. Biol. Chem.* 144 617 (1942).
- Matthews, M. W. — Magath, T. B. — Berkson, J., One-hour-two Dose Dextrose Tolerance Test (Exton — Rose-Procedure): Diagnostic Significance. *J. A. M. A.* 113, 1531 (1939).
- Mess, B., A pajzsmirigy és a mellékvese velőállomány összefüggése kísérletes és quantitativ szövettani vizsgálatok alapján (Взаимосвязь щитовидной железы с мозговым слоем надпочечников в свете экспериментальных и количественных гистологических исследований.) *Kísérlet. Orvostud.* 3 (1951).
- Mess, B., Ein Verfahren zur Bestimmung kleinerer Mengen thyreotropen Hormons. *Acta. Physiol. Hung.* 9, 215 (1956).
- McArthur, J. W., Identification of Pituitary Interstitial Cell Stimulating Hormone in Human Urine. *Endocrinol.* 50, 304 (1952).
- McArthur, J. W. — Ingersoll, F. M. — Worcester, J., Urinary Excretion of Interstitial-Cell Stimulating Hormone by Normal Males and Females of Various Ages. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 460 (1948).
- McQuarrie, Plasma Electrolyte Disturbance in Patient with Hypercorticoadrenal Syndrome Contrasted with That Found in Addison's Disease. *J. Endocrinology* 21, 762 (1937).
- Melnick, D., Influence of Pregnancy and Lactation upon Regeneration of Serum Protein., *J. Exper. Med.* 65, 509 (1937).
- Михайлова, Н. В., Исследование биологической активности аденокортикотропного гормона передней доли гипофиза. Докл. АН СССР 88, 579 (1953).
- Milman, A. E. — Russel, J. A., Some Effects of Purified Pituitary Growth Hormone on Carbohydrate Metabolism in the Rat. *Endocrinology* 47, 114 (1950).
- Mirsky, J. A., Influence of Anterior Pituitary Gland on Protein Metabolism. *Endocrinology* 25, 52 (1939).
- Morrel, C. A. — Allenark, M. G. — Bachinski, W. M., On Biological Assay of Oxytocic Activity of Pituitary Extract (Posterior lobe). *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 70, 440 (1940).
- Moulton, R. — Willoughby, D. A., A Short Laboratory Screening Test for Pheochromocytoma. *Lancet* 16, 6879 (1955).
- Nelson, W. O., *J. Clin. Endocrinology* 6, 465 (1946). цит.: Astwood, E. B., Test for Luteotrophin. In Ciba Found. Colloquia on Endocrinology. Vol. V. 1953. 80.
- Nelson, D. H. — Samuels, L. T., A Method for the Determination of 17-Hydroxycorticosteroids in Blood: 17-Hydroxycorticosterone in the Peripheal Circulation. *J. Clin. Endocrinol. and Metab.* 12, 519 (1952).
- Nelson, D. H. — Samuels, L. T. — Willardson, D. G. — Tyler, F. H., Levels of 17-Hydroxycorticosteroids in Peripheral Blood of Human Subjects. *J. Clin. Endocrinol.* 11, 1021 (1951).
- Nelson, D. H., Eosinophils, Lymphocytes and 17-Hydroxycorticosteroids as Indices of Adrenocortical Activity. Colloquia on Endocrinology. Ciba Foundation, Vol. V. J. and A. Churchill Ltd., London 1953. 162.
- Nissim, J. A., Assay of Gluco-Corticoids. Colloquia on Endocrinology. Ciba Foundation 1953; Vol. J. and A. Churchill Ltd. 193.
- Olson, R. E. — Jacobs, F. A. — Richter, D. — Thayer, S. A. — Kopp, L. J. — Wade, N. J., Comparative Bioassay of Several Extracts of Adrenal Cortex in Test Employing 3 Separate Physiological Responses. *Endocrinology* 35, 430 (1944).
- Page, J. H. и сор., Plasma Lipids of Normal Men at Different Ages. *J. Biol. Chem.* 111, 613 (1935).
- Paley K, R. — Sobel, E. S. — Yalow, R. S., A Comparison of the Thyroidal Plasma J¹³¹ Clearance and the Plasma Protein Boud J¹³¹ Tests for the Diagnosis of Hyperthyroidism. *J. clin. Endoc. Metab.* 15, 995 (1955).
- Parhon, C. I., Sur le syndrome hyperhydropexique et ses relations avec d'autres syndromes hypophysaires ou endocriniens en général. *Bull. Soc. méd. Hop. Paris III.* 54, 1758 (1938).
- Papanicolaou, G. N., Sexual Cycle in Human Female as Revealed by Vaginal Smears. *Am. J. Anat. (Suppl.)* 52, 519 (1933).
- Patrino, W., Contributo alla patogenesi delle oligurie essenziali. *Rass. Fisiopat. Clin. e Ter.* 49 (1941).
- Penau, H. — Simmonet, H., Titration biologique de l'activité antidiurétique des extraits de lobe postérieur d'hypophyse. *J. de Pharm. et chim.* 20, 304 (1934).
- Peters, J. P. — Van, Slyke, D. D., Quantitative Clinical Chemistry. Williams and Wilkins Co., Baltimore 1931. Vol. I. 218, 238, 252.
- Pfeffer, K. H. — Staudinger, H., Grundlagen und Methoden zur chemischen Bestimmung der Nebennierenrindenhormone und der sogenannten „Harncorticoide“. *Zeitschr. f. Vitamin-Hormon- und Fermentforschung* 5, 50 (1952).

- Pfeffer, K. H. — Ruppel, W. — Staudinger, H. — Weissbecker, L., Getrennte Bestimmung der 11-Oxy- und 11-Desoxycorticoide. (Methode und einige Ergebnisse.) Arch. exper. Path. u. Pharmacol. 214, 165 (1952).
- Pope, A. — Aub, J. C., Medical Progress; Parathyroid Glands and Parathormone. New England J. Med. 230 698 (1944).
- Porter, C. C. — Silber, R. H., A Quantitative Color Relation for Cortisone and Related 17-21-Dihydroxy-20-Ketosteroids. J. Biol. Chem. 185, 201 (1950).
- Pugsley, L. J. — Morell, C. A., Variables Affecting Biological Assay of Estrogens. Endocrinology 33, 48-61 (1943).
- Raab, W., Wirkung der blutfettsenkenden Hypophysensubstanz („Lipoitrin“) am Menschen. Ztschr. f. d. ges. exp. Med. 89, 588 (1933).
- Rabinowitch, J. M., Arteriosclerosis in Diabetes; Relationship Between Plasma Cholesterol and Arteriosclerosis; Effects of High Carbohydrate — Low Caloric Diet. Ann. Int. Med. 8, 1436 (1935).
- Rakoff, A. C. — Paschkis, K. E. — Cantarow, A., Androgen Assay on 3-Day-Old Male Chicks. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 55, 124 (1944).
- Randle, P. J., Assay of Plasma Insulin Activity by the Rat Diaphragm Method. Lancet 1, 1237 (1954).
- Rawson, R. W. — Starr, P., Direct Measurement of Height of Thyroid Epithelium Method of Assay of Thyrotropic Substance; Clinical Application. Arch. Int. Med. 67, 726 (1938).
- Rawson, R. W. — McArthur, J. W., Radioiodine: Its Use as a Tool in the Study of Thyroid Physiology. J. clin. Endocr. 7, 235 (1947).
- Rapport, R. L. — Curtis, G. H. — Simox, S. J., The Somnolent Metabolic Rate (SMR) as an Aid in the Differential Diagnosis of Thyroid Dysfunction. J. Clin. Endocrinol. 11, 1549 (1951).
- Recant, L. — Forsham, P. H. — Thorn, G. W., Studies on Effect of Epinephrine on Pituitary-Adreno-Cortical System. J. Clin. Endocrinol. 10, 187 (1950).
- Regan, J. F. — Wilder, R. M., Hyperthyroidism and Diabetes. Arch. Int. Med. 65, 1116 (1940).
- Reiss, M. — Bálint, J. — Oestreicher, F. — Arson, V., Zur morphogenetischen Wirkung und biologischen Eichung des korticotropen Wirkstoffes. Endokrinologie 18, 1 (1936).
- Reiss, M., Influence of the Pituitary Anterior Lobe upon the Specific Dynamic Action of Protein. J. Endocrinology 2, 329 (1940).
- Richardson, H. B. — Shorr, E., Creatin Metabolism in Atypical Graves' Disease. Tr. A. Am. Physician 50, 156 (1935).
- Riddle, Lactogenic Factor of Pituitary. JAMA 104, 636 (1935).
- Rigas, A. D. — Paulsen, C. A. — Heller, C. G., Purification of Gonadotropins Derived from Urine and Pituitary Glands of Human Beings: Observations on their Electrophoretic Behaviour and Biological Activity. Endocrinology 62, 738 (1958).
- Robbins, S. L. — Parker, F. jun. — Bianco, P. D., Reaction of Male South African Clawed Frog (*Xenopus laevis*) to Gonadotropins. Endocrinology 40, 227 (1947).
- Robbins, S. L. — Parker, F. jun., The Use of the Male North American Frog (*Rana pipiens*) in the Diagnosis of Pregnancy. Endocrinology 42, 237 (1948).
- Roberts, K. E. — Pitts, R. F., Influence of Cortisone on Renal Function and Electrolyte Excretion in Adrenalectomized Dog. Endocrinology 50, 51 (1952).
- Rogoff, J. M., The Adrenal Medulla. JAMA 104, 2088 (1935).
- Rowe, A. W. — Chandler, J., The Metabolism of Galactose. II. Blood Sugar Curves. Endocrinology 8, 803 (1924).
- Rowe, L. W., Studies on Axytocin and Vasopressin; Pressor Action. Endocrinology 13, 205 (1929).
- Rowlands, J. E. — Parkes, A. D., Quantitative Study of the Thyrotropic Activity of Anterior Pituitary Extracts. Biochem. J. 28, 1829 (1934).
- Rusznayk, I. — Földi, M. — Szabó, Gy., Физиология и патология лимфообращения. Akadémiai Kiadó Budapest, 1957.
- Salmon, U. J. — Frank, R. T., An Improved Method for Determination of the Gonadotropic Hormone. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 32, 1236 (1935).
- Salter, W. T., Fluctuations in Body Iodine. Physiol. Rev. 20, 345 (1940).
- Salter, W. T., The Endocrine Function of Iodine. Harvard University Press, Cambridge 1940, 288.
- Salter, W. T. — Basset, A. M. — Sappington, T. S., Proteinbound Iodine in Blood; its Relation to Thyroid Function in Clinical Cases. Am. J. Med. Sci. 202, 527 (1941).
- Salter, W. T. — Mc Kay, E. A., Iodine in Blood and Thyroid of Man and Small Animals. Endocrinology 35, 380 (1944).

Sas, M., Klinische
1939.
Sayers, G. — Whit
Hormone. J
Sayer, G. — Saver
Response of
Sayers, M. A. —
the Adren
Schaffenburg, C.
Hypophyse
Scheffer, L., Jod
Schmidt, C. L. A
nesium and
Schockaert, J.
Iodine Cont
Schoenheimer, R
Chem. 103,
Schübel, K., Üb
lebenden K
Scott, L. jun. — E
Anterior Pi
Scott, W. W. —
Estrogens
(1942).
Seed, L. — Jaffé,
of Thyroid
Segaloff, A. — K
Human Pla
Segaloff, A., As
A. Church
Selye, H., Mech
Selye, H., Texbr
1947.
Sexton, D. L. —
20, 856 (19
Shelling, D. H.
Extract on
Death in E
Shepherd, W. C.
schaft, G.
Shorr, E. — Ric
Metabolism
Shorr, E., Ne
545 (1941)
Siebke, H., En
54, 1734 (1
Silberberg, M.,
in Young
Silberberg, M.
dectomy
and Fema
Silver, S. — F
thyroidis
Silver, S. — F
Iodine in
Simon, A., T
of Drugs
Simonet, H.
rents ty
Simpson, M.
crinolog
Simpson, S.
on Mine

- Sas, M., Klinische Anwendung der Sexualhormonbestimmungen. VEB Georg Thime, Leipzig 1959.
- Sayers, G. — White, A. — Long, C. N. H., Preparation and Properties of Pituitary Adrenotropic Hormone. *J. Biol. Chem.* 149, 425 (1943).
- Sayer, G. — Sayers, M. A., Regulation of Pituitary Adrenocorticotrophic Activity during Response of Rat to Acute Stress. *Endocrinology* 40, 265 (1947).
- Sayers, M. A. — Sayers, G. — Woodbury, L. H., The Assay of Adrenocorticotrophic Hormone by the Adrenal Ascorbic Acid Depletion Method. *Endocrinology* 42, 379 (1948).
- Schaffenburg, C. A. — Mc. Cullagh, E. P., Effect of Purified Pituitary Gonadotropins in the Hypophysectomized Immature Male Rat. *J. Clin. Endocrinology* 11, 765 (1951).
- Scheffer, L., Jodstoffwechsel bei Schilddrüsenerkrankungen. *Klin. Wschr.* 12, 1285 (1933).
- Schmidt, C. L. A. — Greenberg, D. M., Occurrence, Transport and Regulation of Calcium, Magnesium and Phosphorus in Animal Organism. *Physiol. Rev.* 15, 297 (1935).
- Schockaert, J. A. — Forster, G. L., Influence of Anterior Pituitary Substances on the Total Iodine Content of the Thyroid Gland in the Young Duck. *J. Biol. Chem.* 95, 89 (1932).
- Schoenheimer, R. — Breusch, F., Synthesis and Destruction of Cholesterol in Organism. *J. Biol. Chem.* 103, 439 (1933).
- Schübel, K., Über die kombinierte Wirkung von Chinin und Hypophysin auf den Uterus der lebenden Katze. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol.* 138, 146 (1928).
- Scott, L. jun. — Engel, F. L., The Role of Hormones in Adipose Glycogen Synthesis in the Rat Anterior Pituitary Growth Hormone. *Endocrinology* 46, 582 (1950).
- Scott, W. W. — Vermeulen, C., Studies on Prostatic Cancer Excretion of 17-Ketosteroids, Estrogens and Gonadotropins before and after Castration. *J. Clin. Endocrinol.* 2, 450 (1942).
- Seed, L. — Jaffé, B. — Baumeister, C., The Tracer Dose of Radioactive Iodine in the Diagnosis of Thyroid Disease. *J. clin. Endocr.* 11, 1143 (1951).
- Segaloff, A. — Konrad, E. L. — Flores, A. — Hardesty, N., The Growth Hormone Content of Human Plasma. *Endocrinology* 57, 527 (1955).
- Segaloff, A., Assay of Urinary Prolactin Activity. *Colloquia on Endocrinology*. Vol. V. J. and A. Churchill, London 1953, 106.
- Selye, H., Mechanism of Parathyroid Hormone Action. *Arch. Path.* 34, 625 (1942).
- Selye, H., Textbook of Endocrinology. *Acta Endocrinologica*, Université de Montréal, Montreal 1947.
- Sexton, D. L. — Neuhoﬀ, F., Pituitary Infantilism with Diabetes Mellitus. *Endocrinology* 20, 856 (1936).
- Shelling, D. H., Calcium and Phosphorus Studies; Effect of Repeated Doses of Parathyroid Extract on Chemical Composition of Blood and Urine of Dog; Explanation of Cause of Death in Parathyroid Overdosage. *Endocrinology* 22, 225 (1938).
- Shepherd и сор., цит.: Bersin, Th., Biochemie der Hormone. Akademische Verlagsgesellschaft, Geest und Portig K.-G. Leipzig 1959.
- Shorr, E. — Richardson, H. B. — Mansfield, Z., Influence of Thyroid Administration on Creatin Metabolism in Mixedema of Adults. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 32, 1340 (1935).
- Shorr, E., New Technic for Staining Vaginal Smears; Single Differential Stain. *Science* 94, 545 (1941).
- Siebke, H., Ergebnisse von Mengenbestimmungen des Sexualhormons. *Zentralbl. f. Gynäk.* 54, 1734 (1930).
- Silberberg, M., Effect of Extract of Cattle Anterior Pituitary Gland on Enchondral Ossification in Young Guinea Pigs. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 32, 1423 (1935).
- Silberberg, M. — Silberberg, R., Growth Processes in Cartilage and Bone Subsequent to Gonadectomy and Administration of Anterior Pituitary Extract of Cattle in Immature Male and Female Guinea Pigs. *Am. J. Path.* 15, 55 (1939).
- Silver, S. — Fieber, M. H., Blood Levels of J^{131} after Tracer Doses in the Diagnosis of Hyperthyroidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 75, 570 (1950).
- Silver, S. — Fieber, M. H. — Yohalem, S. B., Blood Levels after Tracer Doses of Radioactive Iodine in the Diagnosis of Thyroid Disorders. *Am. J. Med.* 13, 725 (1952).
- Simon, A., The Secretion of the Posterior Lobet of the Hypophysis after the Administration of Drugs. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 49, 375 (1933).
- Simonnet, H. — Bèclère, C., Dosages d'hormones gonadotropes et de folliculine dans les différents types d'amenorrhées. *Annales d'Endocrinologie* 4, 243 (1943).
- Simpson, M. E. — Evans, H. M. — Li, C. H., Bioassay of Adrenocorticotrophic Hormone. *Endocrinology* 33, 261 (1943).
- Simpson, S. A. — Tait, J. F., A Quantitative Method for the Effect of Adrenal Cortical Steroids on Mineral Metabolism. *Endocrinology* 50, 150 (1952).

- Simpson, S. A.—Tait, J. F.—Busch, I. E., Secretion of a Salt-Retaining Hormone by the Mammalian Adrenal Cortex. *Lancet* II, 226 (1952).
- Skanse, B., Radioactive Iodine; its Use in Studying the Urinary Excretion of Iodine by Humans in Various States of Thyroid Function. *Acta med. Scand.* 131, 251 (1948).
- Smith, G. S., van, The Ovaries. *Textbook of Endocrinology*. R. H. Williams 1950.
- Smith, P. E.—Engle, E. T., Prevention of Experimental Uterine Bleeding in Macacus Monkey by corpus luteum Extract (Progestin). *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 29, 1225 (1932).
- Smith, P. E., Mating Reaction of Hypophysectomized Male Rats Treated with Pregnancy Urine Extracts. *Proc. Exper. Biol. and Med.* 30, 1252 (1933).
- Smith, O. W.—Smith, G. V., Prolan and Estrin in Serum and Urine of Diabetic and Non-Diabetic Women during Pregnancy, With Especial Reference to Late Pregnancy Toxemia. *Am. J. Obst. and Gynec.* 33, 365 (1937).
- Smith, G. V.—Smith, O. W., Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnant Women, with Especial Reference to Pre-Eclamptic Toxemia and Effect of Hormone Administration. *Am. J. Obst. and Gynec.* 39, 405 (1940).
- Smith, G. V.—Smith, O. W., Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnancy; Endocrine Imbalance of Preeclampsia and Eclampsia Summary of Findings to February 1941. *J. Clin. Endocrinol.* 1, 470 (1941).
- Smith, R. B. jun., Comparison of Official and Chicken Methods for Oxytocic Bioassay of Posterior Pituitary Preparations. *J. Pharmacol. and Exper. Therap.* 75, 342 (1942).
- Smith, G. V.—Smith, O. W., Internal Secretions and the Toxemia of Late Pregnancy. *Physiol. Rev.* 28, 1022 (1948).
- Soffer, L. J., Diseases of the Adrenals, Henry Kimpton, London 1946. 240.
- Soskin, S., Blood Sugar; its Origin, Regulation and Utilization. *Physiol. Rev.* 21, 140 (1941).
- Soskin, S.—Mirsky, J. A., Influence of Progressive Toxemic Liver Damage upon Dextrose Tolerance Curve. *Am. J. Physiol.* 112, 649 (1935).
- Soskin, S.—Mirsky, J. A.—Zimmerman, L. M.—Crolin, N., Influence of Hypophysectomy on Gluconeogenesis in Normal and Depancreatized Dog. *Am. J. Physiol.* 114, 110 (1935).
- Spaul, E. A., Experiments on the Injection of Pituitary Body (Anterior Lobe) Extract to Axolotls. *Brit. J. Exper. Biol.* 2, 33 (1924).
- Spencer, A. G., Biological Assay of Small Quantities of Desoxycorticosterone Acetate. *Nature* 166, 32 (1950).
- Stadie, W. C.—Zapp, J. A. jun.—Lukens, F. D. W., Effect of Insulin upon Ketone Metabolism of Normal and Diabetic Cats. *J. Biol. Chem.* 132, 423 (1940).
- Stárka, L.—Brabencová, H., Frakcionace mocových 17-ketosteroidu papírovou chromatografií. *Časopis Lékařů českých.* 39, 1230 (1959).
- Staub, H., Bahnung im intermediären Zuckerstoffwechsel. *Biochem. Z.* 118, 93 (1921).
- Staub, H., Untersuchungen über den Zuckerstoffwechsel des Menschen: Über das Verhalten des Blutzuckers nach Peroraler Zufuhr kleiner Glucosemengen; Versuch einer neuen Funktionsprüfung des Zuckerstoffwechsels. *Z. klin. Med.* 91, 44 (1921). 93, 89 (1922).
- Staub, H.—Günther, F.—Fröhlich, R., Veränderungen im Ionengehalt des Blutes unter Insulin. *Klin. Wschr.* 2, 2337 (1923).
- Stetten, D. W. jun.—Salcedo, J. jun., Source of Extra Liver Fat in Various Types of Fatty Liver. *J. Biol. Chem.* 156, 27 (1944).
- Sta, K. F., The Excretion of Radioactive Iodine after Oral Administration of Small Doses. *Acta Endocr. (Kbh)* 12, 97 (1953).
- Strauss, M. B., Observations on Etiology of Toxemias of Pregnancy; Relationship of Nutritional Deficiency, Hypoproteinemia and Elevated Venous Pressure to Water Retention in Pregnancy. *Am. J. Med. Sci.* 190, 811 (1935).
- Sugawara, T.—Tohoku, J., Comparison of Cat Paradoxical Eye Reaction and Rabbit Intestine Strip Method for Assay of Epinephrine Content of Blood of Cat. *Tohoku J. Exper. Med.* 8, 355 (1927).
- Sulman, F. G., Standardization of ACTH by the Comatophore Test. *Acta Endocrinol.* 11, 1 (1952).
- Sulman, F. G., Chromatophoric Activity of Human Blood: Review of 1200 Cases. *J. Clin. Endocr. Metab.* 16, 755 (1956).
- Swanson, E. E., A Study of the Pressor Method for the Standardization of Pituitary Extract. *J. Lab. and Clin. Med.* 14, 754 (1929).
- Szabó, R.—Sas, M.—Julesz, M., Adatok a Klinefelter syndroma pathogenesiséhez (Данные к патогенезу синдрома Кlineфелтера). *Magyar Belorv. Arch.* 13, 170 (1960).
- Szegő, C. M.—White, A., The Influence of Growth Hormone on Fasting Metabolism. *Endocrinology* 44, 150 (1949).
- Szenes, T.—Földi, M., Aglykosuriás vércukorszint (Агликозурический уровень сахара крови). *Orv. Lapja* 3, (1945).

- Talbot et al., *Soffer*, Diseases of the Adrenals. London 1946.
- Taymor, M.—McArthur, J. W., Устное сообщение; цит.: *Loraine, J. A.*, Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology. Vol. V. 61 (1953).
- Taylor, S., Radioactive Iodine. Discussion on the Use of Radio Isotopes in Surgery. Proc. Roy. Soc. Med. 46, 242 (1953). (Section of Surgery, 34—36).
- Teague, R. S., Biological Assay of Melanophore Hormone of Pituitary Gland. Endocrinology 25, 926 (1939).
- Teel, H. M.—Watkins, O., The Effect of Extracts Containing the Growth Principle of the Anterior Hypophysis upon the Blood Chemistry of Dogs. Am. J. Physiol. 89, 662 (1929).
- Tenney, B. jun.—Parker, F. jun., Placenta in Toxemia of Pregnancy. Am. J. Obst. and Gynec. 39, 1000 (1940).
- Thayer, S. A.—Doisy, E. A. jun.—Doisy, E. A., Bio-Assay of β Estradiol. Yale J. Biol. and Med. 17, 19 (1944).
- Thompson, R. O., Biological Assay of Epinephrine. J. Am. Pharm. 34, 265 (1945).
- Thompson, D. L.—Collip, J. B., Parathyroid Glands. Physiol. Rev. 12, 309 (1932).
- Thorn, G. W., Creatine Studies in Thyroid Disorders. Endocrinology 20, 628 (1936).
- Thorn, G. W.—Harrop, G. A., „Sodium Retainig Effect” of Sex Hormones. Science 86, 40 (1937).
- Thorn, G. W.—Engle, L. L.—Lewis, R. A., Effect of 17-Hydroxycorticosterone and Related Adrenal Cortical Steroids on Sodium and Chloride Excretion. Science 94, 348 (1941).
- Thorn, G. E. et al., Changes in Urinary Steroid Excretion and Correlated Metabolic Effects during Prolonged Administration of Adrenocorticotropin Hormone in Man. Science 105, 528 (1947).
- Thorn, G. W.—Forsham, P. H.—Prunty, F. T. G.—Hills, A. G., Test for Adrenal Cortical Insufficiency; the Response to Pituitary Adrenocorticotropic Hormone. JAMA 137, 1005 (1948).
- Traut, H. F.—Bloch, R. W.—Kuder, A., Cyclical Changes in Human Vaginal Mucosa. Surg., Gynec. and Obst. 63, 7 (1936).
- Trendelenburg, P., Bestimmung des Adrenalingehaltes im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. Arch. exper. Path. 63, 161 (1910).
- Trendelenburg, P., Auswertung von Hypophysenhinterlappen-Präparaten am Uterus des Schafes, Arch. f. exper. Path. u. Pharmacol. 138, 301 (1928).
- Tweedy, W. R.—Chilote, M. B.—Patras, M. C., Distribution, Retention and Excretion of Radiophosphorus Following Thyroparathyroidectomy, or Bilateral Nephrectomy of, and Administration of Parathyroid Extract. J. Biol. Chem. 168, 597 (1947).
- Twombly, G. H., Relationship of Hormones to Testicular Tumors. Surgery 16, 181 (1944).
- Van Dyke, H. B.—Wallen-Laurence, Z., On Growt-Promoting Hormone of Pituitary Body. J. Pharmacol 40, 413 (1930).
- Venning, E. H., Gravimetric Method for the Determination of Sodium Pregnandiolglykuro-
dinate. Journal of Biol. Chemistry 119, 473 (1937).
- Venning, E. H.—Kazmin, V. E.—Bell, J. C., Biogical Assay of Adrenal Corticoids. Endo-
crinology 38, 79 (1946).
- Verzár, F., Die Funktion der Nebennierenrinde, Benno Schwabe und Co., Basel 1939.
- Voegtlin, C.—Dunn, E. R.—Thomson, J. W., Biological Standardization of Insulin; Mortality and Glucose-Protective Test in Rats as a Method for Bio-Assay of Insulin. U. S. Pub. Health Rep. 39, 1935 (1924).
- Wada, M.—Kanowoka, Z.—Tohoku, On the Sensitiveness of the Denervated Heart of Non-Anesthetized, Non-Fastened Dogs to Adrenaline. J. Exper. Med. 27, 9 (1935).
- Weisman, A. I.—Snyder, A. F.—Coates, C. W., The «Frog» Test (*Xenopus laevis*) as Rapid Diagnostic Test for Pregnancy; Preliminary Report. Am. J. Obst. and Gynec. 43, 135 (1942).
- White, P.—Hunt, H., Pregnancy Complicating Diabetes. J. Clin. Endocrinol. 3, 501 (1943).
- Wick, A. N.—Hillijard, L.—Mackay, E. M., A Method for Measuring and the Effect of Adre-
nocorticotropic Hormone on Lipidsoluble Reducing Substances of Rabbit Plasma. Endo-
crinology 48, 137 (1951).
- Wilder, R. M., Clinical Diabetes Mellitus and Hyperinsulinism. W. B. Saunders. Philadelphia 1940, 349.
- Wilkins, L.—Fleischmann, W.—Block, W., Hypothyroidism in Childhood; Basal Metabolic Rate, Serum Cholesterol and Urinary Creatine before Treatment. J. Clin. Endocrinol. 1, 3 (1941a).
- Wilkins, L.—Fleischmann, W., Hypothyroidism in Childhood; Sensitivity to Thyroid Medica-
tion as Measured by Serum Cholesterol and Creatine Excretion. J. Clin. Endocrinol. 1, 14, 98 (1941b).

- Williams, R. H. — Jaffe, H. — Bernstein, B. J., Comparisons of the Distribution of Radioactive Iodine in Serum and Urine in Different Levels of Thyroid Function. J. Clin. Invest. 28, 1222 (1949).
- Williams, R. H., Laboratory Diagnostic and Assay Procedures. Textbook of Endocrinology. Saunders. 1950. Chapter 12, 739.
- Wiltner, W., Tubuláris cukorresorptio renális diabetesben (Канальцевая резорпция сахара при почечном диабете). Magy. Belorv. Arch. I, 63 (1954).
- Wislocki, G. B. — Dempsey, E. W., Histochemical Age Changes in Normal and Pathological Villi (Hydatidiform Mole, Eclampsia). Endocrinology 38, 90 (1946).
- Young, F. G., Growth and Diabetes in Normal Animals Treated with Pituitary (Anterior Lobe) Diabetogenic Extract. Biochem. J. 39, 515 (1954).
- Young, D. M. — Lewis, A. H., Detection of Hypoglycemic Reactions in the Mouse Assay for Insulin. Science 105, 368 (1947).
- Zaffaroni, A. — Burton, R. B. — Kentmann, E. H., Adrenal Cortical Hormones Analysis by Paper Partition Chromatography and Occurrence in Urine of Normal Persons. Science 111, 6 (1950).
- Zimmermann, W., Eine Farbreaktion der Sexualhormone und ihre Anwendung zur quantitativen colorimetrischen Bestimmung. Z. Physiol. Chemie 233, 257 (1935).
- Zimmermann, W., Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Springer Verlag, Berlin — Göttingen — Heidelberg 1955.
- Zondek, B., Das Hormon des Hypophysenvorderlappen. Darstellung, chemische Eigenschaften, biologische Wirkungen. Klin. 7, 30 — 31, 831 (1928).
- Zondek, B., Hormonale Schwangerschaftsreaktion aus dem Harn bei Mensch und Tier. Gleichzeitig ein Beitrag zur Chemie des weiblichen Sexualhormons (Folliculin). Klin. Wschr. 9, 2285 (1930).
- Zondek, B., Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Julius Springer, Wien 2. Auflage. 1935.
- Zondek, B. — Sulman, F., Mechanism of Action and Metabolism of Gonadotropic Hormones in Organism. Vitam. and Hormon. 3, 297 (1945).
- Zondek, B. — Sulman, F., The Hyperaemia AZT and the Evaluation of the Hyperaemia Rat Unit of Chorionic Gonadotropin. J. Clin. Endocrin. 7, 159 (1947).
- Zsoldos, I., A normoglycaemiás glykosuriáról (О нормогликемической гликозурии). Magy. Belorv. Arch. 7, 60 (1954).

ОЦЕНКА ДАННЫХ МОРФОЛОГИЧЕСКОГО (ЦИТОЛОГИЧЕСКОГО) ИССЛЕДОВАНИЯ ВЛАГ И ВЫДЕЛЕНИЙ ТЕЛА В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Физиологические основы невроэндокринной регуляции кровообразования

Кровообразование находится под эндокринной регуляцией. Из этого следует, что нарушение кровообразования до известной степени характеризует функциональное состояние эндокринной системы.

Эритропоэз и лейкопоэз являются особенно важными с эндокринной точки зрения.

Невроэндокринная регуляция эритропоэза подтверждается многочисленными фактами. Большинство исследовательских работ занимается изучением роли промежуточного мозга. На участие коры головного мозга указывает увеличение количества ретикулоцитов под влиянием бипариетального диатермического воздействия на череп. Ставится под сомнение непосредственное нервное влияние при этом опыте.

По данным Гинцберга и сотрудников (1932), Любберса (1947а) и других, нам известно, что любое вмешательство, касающееся центральной нервной системы, — вентрикулография, подзатылочная спинномозговая пункция, — вызывает ретикулоцитоз. Если укол нахо-

дится близко от вегетативных центров, то наблюдается увеличение количества эритроцитов у животных (Шулхофф и сотр., 1927). То же самое наблюдается, если электрокоагуляционный очаг располагается в определенном месте гипоталамуса (Веспи—Вальдфельд, 1942). Большой интерес представляют эксперименты, проведенные на парабактериальных кроликах, доказывающие, что вдвухание воздуха в мозговые желудочки как нервное возбуждение действует на костный мозг не непосредственным нервным путем, а при помощи какого-то эритропоэтического вещества, т. е. гуморальным путем (Бём 1939; Бер и сотр., 1941а.). Это вещество образуется, по всей вероятности, в печени и освобождается под влиянием импульса, идущего от центральной нервной системы через солнечное сплетение. Но имеются и другие пути; это доказывается тем, что после перерезки солнечных нервов не изменяется эритропоэтическая способность костного мозга. В работах Холлана и Месса (1956) доказано, что одностороннее повреждение серого бугра вызывает усиление эритропоэза, протрагированную эозиопению, разрастание ретикулярных клеток и гепариноцитов в костном мозгу у крыс, начиная с 6—15 дня после вмешательства. Все эти изменения более отчетливо появляются после двухстороннего повреждения серого бугра. По работам Холлана (1956), периферическая нервная система тоже участвует в эритропоэзе.

Многие наблюдения указывают на то, что при заболеваниях промежуточного мозга наблюдается то анемия, то полиглобулия на почве нарушения эритропоэза. Нам тоже приходилось наблюдать подобные случаи.

Руенштром-Бауэр (1950) предполагает существование специфического эритропоэтического гормона, образовавшегося в ретикуло-эндотелиальной системе, главным образом в селезенке, под влиянием кислородной недостаточности. По его утверждению, кислородная недостаточность действует в первую очередь на центр в промежуточном мозгу и отсюда возбуждение по нервным путям достигает селезенки. Эти опыты так же, как опыты, выявляющие в крови вещество, вызывающее ретикулоцитарный кризис (Пирвитц, 1946, 1949; Пирвитц и сотр., 1950), привели к тому, откуда в начале этого столетия отправился в путь гемопоэтин Карно (1906). Оказывается, что центральная нервная система сама по себе недостаточна для управления эритропоэзом.

Несомненная роль гипоталамуса в процессах эритропоэза, безусловно, доказывает связь эндокринной системы, главным образом передней доли гипофиза, с кроветворением. Несмотря на то, что эритропоэтический фактор передней доли еще не получен в чистом виде, все же нельзя его рассматривать как исключительно гипотетический фактор. Экспериментальные данные наглядно доказывают, что путем кормления животных передней долей гипофиза можно добиться возникновения у крыс полицитемии и гиперплазии костного мозга (Флекс и сотр., 1938). Полицитемия слишком часто встречается при болезни Кушинга, чтобы речь шла о простой случайности. Хайнал и его сотрудники (1950) дачей р-гидроксипропиофенона, задерживающего работу передней доли гипофиза, вызывали ремиссию у больных полицитемией. Подобные результаты были получены нами в двух случаях, когда лечение проводилось витамином В₁, задерживающим базофильную функцию передней доли. Литературные данные, касающиеся взаимоотношения гипофиза и эритропоэза, не едины; некоторые авторы не обнаруживали никаких изменений со стороны эритроцитарного числа или содержания гемоглобина после удаления гипофиза, другие авторы, наоборот, находили анемию и снижение уровня гемоглобина (Ашнер, 1912; Хуссей и сотр., 1931; Стодтмейстер, 1936), Вейсшедель (1949) наблюдали у гипофизэктомизированных крыс выраженную гипоплазию костного мозга. Впрыскивание экстракта задней доли вызывает у кроликов анемию с гиперплазией костного мозга и увеличением числа ретикулоцитов (Доддс и сотр., 1935). Трудно сказать, играет ли желу-

дочное кровотечение, имевшее при этом место, первостепенную роль или является лишь параллельно возникшим признаком, характерным для одного и того же вещества.

Роль щитовидной железы в регуляции процессов эритропоэза кажется более обоснованной. На основании работ Мансфельда (1913), Мансфельда и Шош (1938), мы можем утверждать, что имеются весьма вероятные доказательства существования в щитовидной железе миелотропного гормона. Хейльмейер и сотрудники (1951) считают результаты этих опытов вполне достоверными. К сожалению, опыты, ставившие целью изолирование и идентифицирование миелотропного гормона, прекратились. По мнению Фейхтингера (1943), щитовидная железа повышает чувствительность костного мозга к действию фолликулярного гормона. Таддеа (1932) нашел, что регенерация крови у животных после удаления щитовидной железы хуже, чем у нормальных животных.

Действие половых желез на образование эритроцитов не подлежит сомнению, несмотря на известное разногласие литературных данных. Удаление яичников в эксперименте на животных вызывает уменьшение числа эритроцитов (Брейер и сотр., 1903). Соответственно этому, можно было бы ожидать, что дача гормонов яичника или эстрогенов вызовет увеличение числа эритроцитов. Все же некоторыми авторами было обнаружено уменьшение ретикулярного числа и количества эритробластов в костном мозгу у собак после дачи эстрадиолбензоата (Арнолд и сотр., 1937). Введением больших доз фолликулярного гормона тоже не удалось ускорить регенераторные процессы в крови (Шварцхофф и сотр., 1940). Вероятно, большие дозы стильбена или естественный фолликулярный гормон задерживают процессы клеточной пролиферации. Имеются, однако, данные о том, что можно усиливать деятельность костного мозга дачей фолликулярного гормона.

Более едиными являются данные относительно роли яичка в эритропоэзе. Гипофункция яичка обычно сопровождается гипохромной анемией (Фило, 1933; Гоннерманн, 1938). С другой стороны, тестостерон усиливает образование эритроцитов (Сильверстони и сотр., 1941).

Данные относительно нервной регуляции лейкопоэза частично основываются на клинических наблюдениях (Фальта, 1913). В ответ на возбуждение симпатической нервной системы возникает лейкоцитоз, нейтрофилия и эозинопения. В ответ на раздражение парасимпатической нервной системы возникает лейкопения, лимфоцитоз и эозинофилия. «Симпатическая» картина крови большей частью характерна для лихорадочных состояний; «парасимпатическая» картина крови — для аллергических состояний. Известно, что центр симпатической и парасимпатической систем располагается в определенных ядерных группах гипоталамуса, поэтому с полным основанием предполагалось, что раздражение или повреждение этих областей влечет за собой изменения со стороны лейкопоэза. Анатомическая и функциональная связь гипоталамуса с гипофизом и связь его с корой и подкоркой обуславливают комплексную невроэндокринную регуляцию лейкопоэза. Роль белых кровяных телец в иммунных защитных процессах организма требует еще более точной корреляции со стороны регуляторных процессов. С этой точки зрения необходимо, кроме образования лейкоцитов, доставить их в нужное время и место для борьбы с возбудителями.

Опыты относительно регуляции лейкопоэза центральной нервной системой сводились главным образом к изучению роли гипоталамуса. Опыты единогласно подтверждают, что манипуляции в области III мозгового желудочка изменяют картину белых кровяных телец (Хейльмейер и сотр., 1932). После электрокоагуляции определенной части гипоталамуса возникает выраженный лейкоцитоз, но, что еще ярче бросается в глаза, отмечается заметное колебание числа лейкоцитов (Веспи-Вальдфогель, 1947). Уже через 15 минут после лечения электрошоком отмечается нейтрофильный лейкоцитоз

(Карре и сотр., 1946). После энцефалографии в периферической крови наблюдаются патологические формы лейкоцитов (Любберс, 1947b.). Отметим здесь опыты Хоффа и сотрудников (1928) и Хоффа (1932), в которых они доказали, что после цервикальной перерезки спинного мозга под влиянием бактериального воздействия лейкоцитоз не наступает. Пастор, Лишшак и Мартон (1942) доказали, что введение убитых кишечных палочек не вызывает лейкоцитоза у симпатэктомированных кошек.

Многие авторы старались найти химический медиатор лейкопоза. Хофф и сотрудники (1928), даде Хофф, Бер и сотрудники (1941a) обнаружили в своих — уже упомянутых — опытах на парабитических животных, что после вдвухания воздуха в мозговую желудочек наступает не только увеличение количества эритроцитов, но и лейкоцитов у другого животного. Такой результат, по условиям эксперимента, можно получить только гуморальным путем. Нельзя считать доказанным наличие «лейкогормона» в плазме, выявленного якобы в опытах Вибеля и сотрудников (1940).

По новейшим исследованиям Кертаи (1958), оказывается, что под влиянием введения коллоидных растворов или суспензий наступает сперва лейкопения, а позже лейкоцитоз. Если сыворотка кроликов с лейкопенией или лейкоцитозом вводится интактным кроликам, то у них также возникает лейкопения или лейкоцитоз.

Работы некоторых японских авторов (в Венгрии известны были лишь в виде рефератов) за центр кровотообразования принимают серый бугор и nucleus paraventricularis. Вышеупомянутые работы Холлана и Месса (1954) тоже указывают на это. Японскими авторами определен путь вплоть до костного мозга. По этим исследованиям, симпатические волокна играют, видимо, тормозящую, а парасимпатические волокна возбуждающую роль в отношении костного мозга. Более выражен эффект тех нервов, которые оказывают гуморальное воздействие на костный мозг.

Бер и сотрудники (1941) путем исключения пришли к решению, что предполагаемое лейкоеретическое вещество образуется в печени. В своих опытах они последовательно удаляли органы, относящиеся к области солнечного сплетения. Животные перестали реагировать на раздражение со стороны центральной нервной системы только после удаления печени.

Не подлежит сомнению важная роль центральной нервной системы в иммунобиологических процессах организма, так как в них существенно значение лейкоцитов, образующихся при участии центральной нервной системы. Окольными путями исследователи пришли к выводу, сделанному Мечниковым задолго до этого, когда он утверждал, что образование иммунных тел регулируется центральной нервной системой и его можно изменить условнорефлекторным путем.

Исследования последних лет открыли много важных данных относительно гормональной части регуляции лейкопоза. Оказалось, что под влиянием АКТГ-глюкокортикоидной системы лимфатическая ткань, играющая важную роль в образовании лейкоцитов, атрофируется, лимфоциты распадаются и из них освобождается гамма-глобулин, это основное вещество иммунных тел. Одновременно с этим уменьшается количество альбумина в сыворотке. У иммунизированных животных под влиянием больших доз кортизона повышается уровень противотел в сыворотке (Уайт и сотр., 1943; 1944; Мур и сотр., 1949). Минералокортикоиды не действуют на лимфатический аппарат и даже являются антагонистами кортизона в этом отношении (Селье, 1950).

Опыты с введением адреналина предшествовали этим экспериментам. После введения адреналина были обнаружены скоро преходящий лимфоцитоз (Фрей, 1914), моноцитоз (Хесс, 1923) и потом нейтрофильный лейкоцитоз (Фальта, 1913). После повторных инъекций адреналина Барта (1929) обнаружил гипертрофию костного мозга. Очень интересно утверждение Штурма и его сотрудников, что лейкоцитоз под влиянием адреналина параллелен сахарной кривой и при заболеваниях промежуточного мозга под влиянием адреналина не наблюдается ни лейкоцитоз, ни гипергликемия.

Гормону щитовидной железы давно уже отводится роль в образовании лейкоцитов. В настоящее время картина крови по типу Кохера уже не имеет

значения в диагностике базедовой болезни, т. к. она встречается и при микседеме и других невроэндокринных расстройствах. Многие экспериментальные данные, однако, наглядно доказывают существующее взаимоотношение между лейкопозом и щитовидной железой. Было доказано, что животные после удаления щитовидной железы не реагируют лейкоцитозом на пневмококковое заражение. Под влиянием тироксина после начальной лейкопении наступает лейкоцитоз (Цондек и сотр., 1926; Штокінгер и сотр., 1931).

Последствия нарушения деятельности *островкового аппарата* не сопровождаются одинаковой картиной. Чаще всего наблюдается лимфоцитоз. Под влиянием инсулина Мюллером (1933) был обнаружен лейкоцитоз, Нилсеном (1939) лейкопения и Кугельманном (1931) лимфоцитоз. Эти различные реакции объясняются Штокінгером и его сотрудниками (1931) различными состояниями реактивности вегетативной нервной системы. Этим же автором, между прочим, было обнаружено явление образования вакуолей и разжижения в лейкоцитах под действием инсулина.

Мало изучено действие *половых гормонов* на картину белых кровяных телец. Кастрирование, как правило, сопровождается лимфоцитозом (Гуггенхеймер, 1912; Хейманн, 1913). Под действием половых гормонов в крови обнаруживается миелоидная реакция (Денеке и сотр., 1927; Мольтени, 1929). Если собакам продолжительное время давать эстроген, то у них уменьшается количество эритроцитов и тромбоцитов и возникает лейкоцитоз (Тисловиц и сотр., 1941).

Образование тромбоцитов тоже находится под невроэндокринным управлением. Это подтверждается предменструальным возникновением тромбопенической пурпуры и снижением тромбоцитарного числа во второй половине менструального цикла.

Гематологические изменения при невроэндокринных расстройствах

При повреждениях *промежуточного мозга* (большой частью опухолях) часто встречается полицитемия (Гюнтер, 1929; Гиллен и сотр., 1931; Денеке 1936; Мейнер, 1936; Гоне, 1945; Юлес, 1952). В части случаев после удаления опухоли прекратилась и полиглобулия.

При болезни Симмондса обычно наблюдается анемия (3—4 м), нормохромная или гипохромная (Снаппер и сотр., 1937). Показатель гемоглобина обычно 65% при болезни Симмондса и 85% при хромофобных опухолях (Силвер, 1933). Уменьшается число лейкоцитов в далеко зашедшей стадии полной недостаточности передней доли, в других случаях оно является нормальным. С гематологической точки зрения *болезнь Симмондса*, как и в других отношениях, является как бы зеркальным отражением *болезни Кушинга*. В картине крови отмечается эозинофилия, относительный лимфоцитоз и нейтрофильная лейкопения (Ричардсон, 1939; Фарбер, 1940). Увеличение числа эозинофилов связано с недостаточностью работы системы АКТГ. При *гигантизме*, *акромегалии* начальная нормальная картина крови сменяется анемией и лейкопенией (с моноцитозом), слабо выраженной эозинофилией и лимфоцитозом (Фальта, 1915; Грей, 1937; Харкстал, 1943; Цондек, 1944). *Болезнь Кушинга* сопровождается полицитемией, но не всегда. Нормальное число эритроцитов еще не говорит против болезни Кушинга (Кушинг,

1933; Клакстон и сотр., 1945). Часто встречается умеренный лейкоцитоз (около 10 000—12 000) и абсолютная лимфопения (де ля Бальз и сотр., 1946). Абсолютное число эозинофилов не достигает 150 в одном мм³ (Сосмен, 1949).

Как истинные «эндокринные анемии» надо рассматривать анемии, связанные с гипофункцией щитовидной железы. При микседеме число эритроцитов может уменьшаться и вследствие гидремии, но в части случаев речь идет об истинной анемии на почве нарушения функции костного мозга. Цветной показатель иногда больше, чем 1, и картина легко смешивается со злокачественной анемией. Данная гиперхромная анемия полностью исчезает под влиянием препаратов щитовидной железы. Микседема, однако, на самом деле может сопровождаться злокачественной анемией (Минс и сотр., 1931; Лиссер и сотр., 1931; Балдридж и сотр., 1934; Борош—Цоницер, 1935; Бомфорд, 1938; Глесс, 1943). Относительно гипохромной анемии, осложняющей микседему, уже давно появились сообщения в литературе (Крепелин, 1891/92; Лейхенштерн, 1894; Питфилд, 1916; Негели, 1919; Мино, 1921; Эмери, 1923). Лерман и сотрудники (1932) считают, что гипохромная анемия при микседеме улучшается, если больные получают препараты щитовидной железы, но гемоглобин нарастает только при дополнении лечения еще и препаратами железа. Такие больные, следовательно, страдают и от недостаточности работы щитовидной железы и от недостатка железа в организме. Лейкоцитарное число обычно не меняется или слегка понижено, лейкоцитарная формула показывает умеренное повышение числа базофилов и эозинофилов с относительным лимфоцитозом. При далеко зашедших случаях может встретиться гипоплазия костного мозга (Джонс, 1940). По единичным указаниям в литературе можно предполагать, что гипертиреоз иногда тоже осложняется гипохромной анемией (Вальберг, 1926; Дёйч, 1927). При гипертиреозах в виде исключения может наблюдаться и гиперхромная анемия (Тиррел, 1919; Херрон, 1928; Шванке, 1936). Встречаемость злокачественной анемии при гипертиреозах равняется приблизительно 1,9% (Бенхейм и сотр., 1945). Принимая во внимание миелотропное действие гормона щитовидной железы, а также усиленный эритропоэз под ее влиянием в эксперименте на животных, можно было бы ожидать, что при гипертиреозах чаще встречается полиглобулия. Несмотря на это, в литературе мы нашли всего два случая полиглобулии при гипертиреозе (Хейльмейер и сотр., 1951). По мнению Хейльмейера, между ними нет причинной связи и они обусловлены нарушением работы более высоких регуляторных центров.

При недостаточности коры надпочечников наблюдается умеренная анемия, так же не являющаяся специфичной эндокринной анемией, как нельзя рассматривать как специфическое явление увеличение числа эритроцитов, возникающее на почве гемоконцентрации. Такой механизм играет роль в возникновении полиглобулии при тяжелых гиперпаратиреозах. Как на специфичное эндокринное явление надо смотреть на постоянно встречающийся лимфоцитоз и выраженную эозинофилию (в среднем 322/мм³) с нейтропенией при аддисоновой болезни. Нейтропения даже не изменяется при инфекционном осложнении (Торн, 1949). Интересно отметить, что в случаях чрезвычайно остро протекающих форм недостаточности коры надпочечников (синдром Ватерхауз—Фридериксена) иногда встречается лейкоцитоз, приближающийся к 100 000 (Соффер, 1946).

Гипофункция половых желез у обоих полов сопровождается умеренной анемией (Мэк Кюллег и сотр., 1942; Хемилтон, 1948). Интересно, что маску-

линизирующие, более редко встречающиеся опухоли яичника иногда сопровождаются полиглобулией (Бингел, 1924; Мексуэлл, 1937; Новак и сотр., 1937; Келлер и сотр., 1944; Даглесс, 1947). В случае Бингела (1924) после удаления опухоли яичника вместе с признаками вирилизма исчезла и полицитемия. В то время как кастрация обычно сопровождается лимфоцитозом (Гуггенхеймер, 1912; Хейманн, 1913), под влиянием половых гормонов наступает миелоидная реакция (Денеке и сотр., 1927; Мольтени, 1929). Увеличение плазмы при нормальной беременности обычно влечет за собой умеренную анемию. Имеются и истинные анемии при беременности, как гипохромные (от недостатка железа), так и гиперхромные (Хемилтон и сотр., 1942). Фаллертон (1936) подсчитал, сколько требуется железа в организме во время беременности. По его расчетам, для нужд зародыша требуется приблизительно 500 мг, 100—200 мг теряется организмом женщины при родах и примерно 200 мг требуется во время кормления. Вполне естественно, что если нарушение всасывания железа усугубляется еще и недостатком пищевого железа, то легко возникает гипохромная анемия при беременности.

16% случаев сахарного диабета сопровождается умеренной анемией (число эритроцитов ниже 4 миллионов). Иногда наблюдается макроцитоз, что тоже указывает на нарушение процессов образования эритроцитов (Жослин и сотр., 1946). Лейкоцитарная формула обычно не отклоняется от нормы; довольно часто отмечается лимфоцитоз. Лечение сахарного диабета инсулином приводит к увеличению числа эозинофилов. При диабетической коме регулярно встречается нейтрофильный лейкоцитоз. Это является признаком имевшегося ацидоза (Хофф, 1928, 1930). Случается наблюдать эритроцитоз, который является частично результатом экзикоза. При гипогликемическом шоке встречаются реакции различного типа со стороны белых кровяных телец, в том числе лейкопения (Нилсен, 1930), лимфоцитоз (Кугельманн, 1931) и нейтрофильный лейкоцитоз (Мюллер, 1933).

Литература

- Arnold, O. — Hamperl, H. — Holtz, F. — Junkmann, K. — Marx, J., Über die Wirkung des Follikelhormons auf Knochenmark und Blut bei Hunden. Arch. Exper. Path. u. Pharmak. 186, 1 (1937).
 Aschner, B., Über die Funktion der Hypophyse. Pflügers Arch. 146, 1 (1912).
 Baldrige, C. W. — Greene, J. A., Absence of Response Anemia of Myxedema to Liver Extract. Proc. exper. Biol. and Med. 31, 1035 (1934).
 Balze, F. A. De La — Reifstein, E. C. jun., — Albright, F., Differential Blood Counts in Certain Adrenal Cortical Disorders (Cushing's Syndrome, Addison's Disease and Panhypopituitarism. J. Clin. Endocrinol. 6, 312—319 (1946).
 Barta, J., Die toxisch-degenerativen Veränderungen der Leukocyten und das Hämoграмм. Ztschr. f. klin. Med. 111, 268 (1929).
 Beer, A. G. — Bedacht, G., Nebenniere und Blutregulation. Klin. Wschr. 20, 1000 (1941).
 Beer, A. C. — Beadacht, G., Untersuchungen über die Reaktionsfähigkeit der blutbildenden Organe nach Splanchnicusdurchschneidung. Klin. Wschr. 20, 1048 (1941).
 Bingel, A., Disappearance of Polycythemia and Regression of Virilism after Removal of Ovarian Tumor. Deutsche med. Wschr. 50, 330—332 (1924).
 Boenheim, F. — Schwimmer, D. — Mc. Gavack, T. H., Combination of Hyperthyroidism and Pernicious Anaemia; Report of Case with Review of Literature. Ann. Int. Med. 23, 865—882 (1945).
 Böhm, K., Erythrocytenregulation. Inaug. Diss. Würzburg 1939.

- Bomford, R., Anaemia in Myxoedema; and Role of Thyroid Gland in Erythropoiesis. *Quart. J. Med.* 7, 495—536 (1938).
- Boros, J.—Czoniczer, G., Klinische Angaben über die Wirkung der Schilddrüse auf die Blutbildung. *Klin. Wschr.* 14, 573 (1935).
- Breuer—Seiller, Über den Einfluß der Kastration auf den Blutbefund weiblicher Tiere. *Wien. Klin. Wschr.* 16, 869 (1903).
- Carnot, P.—De Flauder, O., Sur l'activité hémopoïétique des différents organes au cours de la régénération du sang. *Compt. rend. Acad. d. sci. Paris.* 143, 384—432 (1906).
- Carre, J.—Slater, E., Lymphocytosis after Electrical Convulsion. *J. Neurol. Neurosurg. and Psychiat.* 9, 1 (1946).
- Cluxton, H. G. jun., — Bennett, W. A.—Power, M. H.—Kepler, E. J., Cushing's Syndroms without Adenomatous or Hyperplastic Changes in Pituitary Body or Adrenal Cortices and Complicated by Alkalosis; Report of Case with Necropsy. *J. Clin. Endocrinol.* 5, 61—69 (1945).
- Cushing, H., „Dyspituitarism”: 20 Years Later, with Special Consideration of Pituitary. Adenomas. *Arch. Int. Med.* 51, 487—557 (1933).
- Denecke, G., Gibt es ein hämopoetisches Zentrum im Gehirn? *Münch. med. Wschr.* 1, 636 (1936).
- Denecke, G.—Josam, Über den Einfluß der Keimdrüsen auf die Blutbildung. *Verh. dtschr. Ges. inn. Med.* 39, 323 (1927).
- Deutsch, G., Schilddrüse und Hämatopoese. *Zentralbl. f. inn. Med.* 49, 952 (1927).
- Dodds, E. G.—Hills, G. N.—Noble, R. L.—Williams, P. C., Posterior Lobe of Pituitary Gland; its Relationship to Stomach and to Blood Picture. *Lancet* II, 1099 (1935).
- Douglass, M., Masculinizing Tumor of Adrenal Type. *Am. J. Obst. and Gynec.* 53, 190—198 (1947).
- Emery, E. S. jun., Blood in Myxoedema. *Amer. J. med. Sci.* 165, 557—583 (1923).
- Falta, W., Erkrankungen der Blutdrüsen. Springer, Berlin 1913.
- Falta, W., Ductless Glandular Diseases. Blakiston, 246. Philadelphia 1915.
- Farber, J. E., Simmond's Disease (Pituitary Cachexia); Report of Case. *Ann. Int. Med.* 13, 2171—2177 (1940).
- Feuchtinger, O., Schilddrüse, Ovarium und Blutbildung. *Z. exper. Med.* 112, 55 (1943).
- Filo, E., Recidivierende, beim Manne mit Hypogenitalismus zur Zeit der Pubertät auftretende hypochrome Anämie. *Folia haemat.* 50, 21 (1933).
- Flaks, J.—Himmel, I. Zlotnik, A., La polyglobulie provoquée par les extraits de lobe antérieur d'hypophyse prouve l'existence d'une hormone hémopoïétique. *Presse Méd.* II, 1506 (1938).
- Frey, W., Zur Frage der funktionellen Milzdiagnostik mittels Adrenalin. *Ztschr. f. d. ges. exper. Med.* 3, 416 (1914).
- Fullerton, H. W., Anaemia in Poor Class Women, with Special Reference to Pregnancy and Menstruation. *Brit. Med. J.* I, 523 (1936).
- Ginzberg, R.—Heilmeyer, L., Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. *Arch. f. Psychiatr.* 97, 719 (1932).
- Glass, S. J., Case of Myxoedema with Macrocytic Anaemia Successfully Treated with Thyroid and Testosterone. *J. Clin. Endocrinol.* 3, 421—425 (1943).
- Gonet, É., Polyglobulie et encéphalite. *Schweiz. med. Wschr.* 75, 105 (1945).
- Gonnermann, W., Klinischer Beitrag zum Problem der hormonal bedingten Blutarmut. *Dtsch. med. Wschr.* II, 1140 (1938).
- Gray, H., The Minneapolis Giant. *Ann. Int. Med.* 10, 1669—1682 (1937).
- Guggenheimer, H., Über Eunuchoidie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 107, 518 (1912).
- Guillain, G.—Lechelle, P.—Garcin, R., La polyglobulie de certains syndromes hypophysaires et hypophysotubériens. *Comp. rend. Soc. Biol. Paris* 106, 515 (1931).
- Günther, H., Über «zerebrale» Polyglobulie. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 165, 41 (1929).
- Hamilton, H. A.—Wright, H. P., Development of Hypochromic Anaemia during Pregnancy. Response to Iron Therapy. *Lancet* 2, 184 (1942).
- Hamilton, J. B., The Role of Testicular Secretions as Indicated by the Effects of Castration in Man and by Studies of Pathological Conditions and the Short Lifespan Associated with Maleness. *Recent Progress in Hormone Research.* Acad. Press, New York, Vol. 3, 257, 322 (1948).
- Harrop, G. A., Polycythemia. *Medicine* 7, 291—344 (1928).
- Haynal, J.—Graf, F.—Matsch, J.—Cseley, M.—Egedy, S., A hypophysis hypothalamus-rend-szer szerepe a polycythaemia vera és a polyglobuliák pathogenesisében (Роль гипоталамо-гипофизарной системы в патогенезе полицитемии и полиглобулий). *Orv. Hetilap* 91, 1025 (1940).

- Heilmeyer, L. — Begemann, H., Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der Inneren Medizin. Zweiter Band, Springer, 1951.
- Heimann, F., Thymus, Ovarien und Blutbild. Experimentelle Untersuchungen. Münch. Med. Wschr. II, 2829 (1913).
- Hess, Fr., O., Suprarenin und weißes Blutbild. Dtsch. Arch. klin. Med. 141, 151 (1923).
- Hoff, F., Blut und vegetative Regulation. Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh. 33, 195 (1928).
- Hoff, F., Die Beziehungen zwischen Blutbild, Säurebasenhaushalt und Kalium-Kalzium-Haushalt. Beitrag zur Frage der vegetativen Regulation des Blutes. Fol. haemat. 42, 281 (1930).
- Hoff, F. — Linhardt, St., Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. Zur vegetativen Regulation des Blutes Ztschr. f. d. ges. exper. Med. 63, 277 (1928).
- Hoff, F. — Linhardt, Sr., Über die zentralnervöse Regulation des Blutes. Zur vegetativen Regulation des Blutes. Klin. Wschr. II, 1751 (1932).
- Hollán, Zs., Die neurologische Regulation der Blutbildung. Kandidatursdissertation. Budapest 1956.
- Hollán, Zs. — Mess, B., Цит. из канд. дисс. Ж. Холлана. Budapest 1956.
- Houssay, B. A. — Royer, M. — Orias, O., Hemoglobina y globulos rojos en los perros hipofisiprivos. Rev. Soc. Argent. de Biol. 7, 314 (1941); abstr.: Hémoglobine et nombre d'érythrocytes des chiens hypophysoprives. Compt. rend. Soc. de Biol. 108, 496 (1931).
- Hurxthal, L. M., Treatment of Gigantism; Observations on Pituitary Giant for 6 Years. J. Clin. Endocrinol. 3, 12 — 19 (1943).
- Jones, F. M., Human Sternal Bone Marrow in Hyperthyroid and Hyxoedematous States. Amer. J. med. Sci. 200, 211, 220 (1940).
- Joslin, E. P. — Root, H. F. — White, P. — Marble, A. — Bailey, C. C., The Treatment of Diabetes Mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia 1959.
- Kepler, E. J. — Dockerty, M. B. — Priestley, J. T., Adrenal-like Ovarian Tumor Associated with Cushing's Syndrome (So-Called Masculin Ovoblastoma, Luteoma, Hypernephroma, Adrenal Cortical Carcinoma of the Ovary. Am. J. Obst. and Gynec. 47, 43 — 62 (1944).
- Kertai, P., Adatok a kísérletes leukopeniák és leukocytosisok mechanizmusához (Данные к механизму экспериментальных лейкопений и лейкоцитозов). Kísérletes Orvostudomány 10, 15 (1958).
- Kraepelin, E., Über Myxödem. Deutsches Arch. f. klin. Med. 49, 92, 587 (1891).
- Kugelman, B., Über die Beziehungen zwischen Insulin und Adrenalin im menschlichen Organismus. Klin. Wschr. II, 59 (1931).
- Leichenstern, O., Zur Geschichte der Myxoedemfrage. Dtsch. 20, 251 (1894).
- Lerman, J. — Means, J. H., Treatment of Anemia of Myxoedema. Endocrinology 16, 533 (1932).
- Lisser, H. — Anderson, E. M., Three Cases Adult Myxoedema in Women. Reported for Purpose of Calling Attention to their Widely Different Symptomatology and Clinical Findings. Endocrinology 15, 365, 381 (1931).
- Lübbers, P., Untersuchungen zur zentralnervösen Beeinflussung der Blutzellen. Ärztl. Forschg. 1, 147 (1947a).
- Lübbers, P., Über das Auftreten leukocitärer Abbauförmungen im Blut nach zentralnervöser Reizung. Dtsch. med. Wschr. 518 (1947).
- Mansfeld, G., Blutbildung und Schilddrüse. Pflügers Arch. 23, 152 (1913).
- Mansfeld, G. — Sós, J., Über die Beziehungen der Schilddrüse zur perniziösen Anämie. Klin. Wschr. I, 386 (1938).
- Maxwell, A., F., Masculinizing Tumors of Ovary. West. J. Surg. 45, 134 — 147 (1937).
- McCullagh, E. P. — Jones, T. B., Effect of Androgens on the Blood Count of Men. J. Clin. Endocrinol. 2, 243 (1942).
- Means, J. H. — Lerman, J. — Castle, W. B., The Coexistence of Myxoedema and Pernicious Anaemia. Tr. A. Am. Physicians 45, 363 — 374 (1931).
- Meiner, E., Hirngeschwulst und Polyglobulie. Schweiz. Med. Wschr. I, 338 (1936).
- Minot, G. H., Two Curable Cases of Anaemia. M. Clin. North America 4, 1733 (1921).
- Molteni, P., Influence della castrazione e del trapianto delle gonadi eterosessuali sul numero degli eritrociti; sulla quantita di emoglobina e sulla formula leucocitaria. Haematologica 10, 517 (1929).
- Moore — Ingle, A. — Reichard, цит. Mac Master, Ann. N. J. Acad. Sci. 46, 679 (1949).
- Müller, E. F., Handbuch der allgemeinen Hämatologie. Bd. I/2. 5735 Urban und Schwarzenberg, Wien u. Berlin 1933.
- Naegeli, Heilmeyer, L. — Begemann, H., Handbuch der inneren Medizin: Blut und Blutkrankheiten. 1951.
- Naegeli, O., Über die Beziehungen zwischen Störungen der innersekretorischen Organe und Blutveränderungen. Folia haemat. 25, 3 — 13 (1919).

- Nielsen, O. J., Das Verhalten der Blutkörperchen bei Diabetes mellitus sowie bei acidotischen Zuständen; vorläufige Mitteilung. *Klin. Wschr.* **1**, 299 (1930).
- Novák, J. — Wahlis, O., Vermännlichung und Wiederverweiblichung (Beitrag zur Kenntnis der «Luteinzellertumore» des Ovariums). *Arch. Gynäk.* **164**, 543 — 564 (1937).
- Pásztor, J. — Lissák, K. — Marton, J., Untersuchungen am Blutbild sympathektomierter Katzen. *Arch. exper. u. Pharmakol.* **199**, 228 (1942).
- Pirwitz, J., Über einen die Erythrozytenatmung steigernden Faktor im Serum. *Klin. Wschr.* **47**, 263 (1946).
- Pirwitz, J., Über die O₂-Atmung menschlichen Knochenmarks, Serums und Blutes. *Arch. Exp. Pathol. u. Pharmakol.* **207**, 594 (1949).
- Pirwitz, J. — Haaf, E., Adenosintriphosphorsäure als atmungsteigernder Faktor im menschlichen Serum. *Arch. exper. Path. u. Pharmakol.* **210**, 374 (1950).
- Ritfield, R. L., Myxoedema and the Nervous System. *Amer. J. med. Sci.* **151**, 409 (1916).
- Richardson, H. B., Simmond's Disease and Anorexia Nervosa. *Arch. Int. Med.* **63**, 1 — 28 (1939).
- Ruhenstroth-Bauer, G., Versuche zum Nachweis eines spezifischen erythropoetischen Hormons. *Arch. exp. Path. u. Pharmakol.* (1950).
- Schliephake, упр.: Heilmeyer — Begemann, Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, 1951.
- Schulhoff, M. K. — Matthies, M. H., Polyglobulia Induced by Cerebral Lesions. *JAMA* **89**, 2093 (1927).
- Schwanke, W., Basedowsche Krankheit und rotes Blutbild. *Klin. Wschr.* **15**, 346 (1936).
- Schwarzhoff, E. — Vosschulte, K., Über die Beeinflussung der Blutneubildung durch das Ovar beim Meerschweinchen und Kaninchen. *Z. exper. Med.* **107**, 419 (1940).
- Selye, H., The Physiology and Pathology of Exposure to Stress. Medical Publishers, Montreal 1950.
- Silvers, S., Simmond's Disease (Cachexia hypophyseopriva); Report of Case with Postmortem Observations and Review of Literature. *Arch. Int. Med.* **57**, 175 (1933).
- Silvestrone, E. — Bianco, J., Influenza del propionato di testosterone e della colesterina sull'ematosi. *Policlinico. sez. med.* **48**, 381 (1941).
- Snapper, I. — Groen, J. — Hunter, P. — Witts, L. J., Achlorhydria, Anaemia and Subacute Combined Degeneration in Pituitary and Gonadal Insufficiency. *Quart. J. Med.* **6**, 195 (1937).
- Soffer, L. J., Diseases of the Adrenals. Henry Kimpton, London 1946.
- Sosmon, M. C., Cushing's Disease; Pituitary Basophilism. *Am. J. Roentgenol.* **62**, 1 (1949).
- Stockinger, W. — Beckmann, O., Über die Insulinreaktion der Leukocyten des Blutes. *Klin. Wschr.* **10**, 2068 (1931).
- Stodmeister, R., Hypophyse und Blutbildung. *Dtsch. med. Wschr.* **11**, 2010 (1936).
- Sturm, A. — Wawersik, Fr., Regulationsprüfung des vegetativen Systems (Adrenalintest) упр.: Heilmeyer und Begemann (1951).
- Thaddeu, S., Über den Einfluss des Schilddrüseninkretes auf die Blutbildung. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.* **166**, 276 (1932).
- Thorn, G. W., The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency. Springfield, Ill. Thomas **52**, 1949.
- Tyrrel, E. J., Polycythaemia vera (Rubra) Complicated with Hyperthyreoidism. *Brit. M. J.* **2**, 596 (1919).
- Tyslowitz, R. — Dingemanse, E., Effect of Large Doses of Estrogens on the Blood Picture of Dogs. *Endocrinology* **29**, 817 (1941).
- Wahlberg, J., Thyreotoxicosis and Action of Small Doses of Iodine on it. *Acta. Med. Scand. Suppl.* **14**, 3 (1926).
- Weisschedel, E., Der Einfluß der Schilddrüse und Hypophyse auf das Wachstum. *Langenbecks Arch. u. Dtsch. Z. Chir.* **262**, 117 (1949).
- Wespi-Walavogel, H., Beeinflussung des Blutbildes durch herdförmige Elektrokoagulation im Hypothalamus. *Helvet. med. Acta* **14**, 490 (1947).
- White, A. — Dougherty, T. F., Effect of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone on Lymphoid Tissue. *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.* **53**, 136 (1943).
- White, A. — Dougherty, T. F., Influence of Hormones on Lymphoid Tissue Structure and Function. The Role of the Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone in the Regulation of the Lymphocytes and other Cellular Elements of the Blood. *Endocrinology* **35**, 1 (1944).
- Wiebel, H. — Kunstreich, W., Über leukeretische Stoffe im Blut. *Klin. Wschr.* **11**, 914 (1940).
- Zondek, H. — Koehler, G., Blutbild und innere Sekretion (Polycythämie, Anämie, Leukämie). *Klin. Wchnschr.* **1**, 876 (1926).
- Zondek, H., The Diseases of the Endocrine Glands. Ed. 4. 322 Williams and Wilkins, Baltimore 1944.

Определение генетического пола

Впервые Барром и Бертрамом (1949), далее, Грехемом и Барром было отмечено, что клетки человеческого и животного организма обнаруживают характерные половые отличительные признаки; ядра клеток женского организма часто содержат характерные глыбы хроматина. Они представляют собой характерное для женского организма морфологическое проявление XX хромосомы. Это открытие тотчас же получило значение с точки зрения эндокринологии, когда было доказано наличие т. н. «sex chromatin» (полового хроматина) в ядрах клеток гранулоцитов и соскоба слизистой оболочки и то, что таким исследованием в случае определенных эндокринных заболеваний (синдром Тёрнера, синдром Клинефелтера) можно обнаружить, вопреки ожиданию, противоположный пол у больных.

С клинической эндокринологической целью для определения генетического пола обычно применяется окрашенный мазок периферической крови по Папенгейму (Дейвидсон и сотр., 1954; Харнах и сотр., 1956; Кошечков, 1957). «Sex chromatin» является придатком, связанным с ядром гранулоцитов тонкой нитью диаметром приблизительно в полтора микрона и окрашивающимся в темный цвет. Этот характерный «придаток в виде барабанной палочки» (drum stick, satellita) легко может быть спутан с другими, ему подобными, но неспецифическими в генетическом отношении придатками ядер. Для женского пола не являются характерными образования меньшего или большего размера, бледно окрашивающиеся, расположенные не по краю ядра и связанные с другими частями ядра при помощи двух или больше нитей. Для того, чтобы утверждать отсутствие «sex gen» (полового гена), т. е. установить мужской генетический тип картины крови, нужно изучить по крайней мере 500 зрелых гранулоцитов. Для установления женского генетического пола нужно найти по крайней мере шесть типичных придатков (Сан и сотр., 1956).

Методика очень простая. Большим недостатком является то, что нужно просмотреть большое количество гранулоцитов. Мур и сотрудники (1955), а также Марбергер и сотрудники (1955) старались избежать этих недостатков изучением соскоба слизистой оболочки рта.

В соскобе слизистой оболочки рта «половой хроматин» виден в виде треугольных или плоско возвышающихся форм, расположенных по краям, четко очерченных, гомогенных, темного цвета. По мнению Кошечкова и сотрудников (1957), для надежного определения нужно изучить не меньше, чем 200 клеток. Лунаткин и сотрудники (1956) считают, что достаточно просмотреть 50 клеток.

Изучение полового хроматина дает ценные диагностические сведения при т. н. сексуальных дискенезиях, в том числе и при подлинном синдроме Клинефелтера (Рис и сотр., 1956; Планкетт и сотр., 1956; Джексон и сотр., 1956). При этих заболеваниях, несмотря на наличие тубулярного гипогонадизма, мужской пол больных не подлежал сомнению. Так как генетический пол у этих больных является женским, вполне естественно, что эти, с точки зрения хромосом женские особи, благодаря расстройству развития, дифференцировались в гипогонадных мужчин.

Синдром Тёрнера до настоящего времени объяснялся полной или почти полной овариальной агенезией. Изучение полового хроматина дало возможность установить (Полани и сотр., 1954; Марбергер и сотр., 1957), что почти

половина больных, у которых предполагали овариальную агенезию, являются генетически мужчинами. В таких случаях, собственно, следовало бы говорить об агенезии яичка. Видимо, строение тела по мужскому типу и развитие мужских половых органов тесно связаны с существованием яичек. При отсутствии яичек яйцеклетка образует женский организм независимо от того, имеются гонады или нет.

В случае настоящего гермафродитизма встречается женский генетический пол (Армстронг и сотр., 1957). В этих случаях структура гена может быть по типу XXV.

При различных формах гипогонадизма после кастрации, под влиянием гетерологического полового гормона и при расстройствах развития нервной системы генетический пол совпадает с анатомическим (Крейгер и сотр., 1957; Перрин и сотр., 1958).

Исследование спермы и его значение

Когда стало известно, что мужчина почти столь же часто может быть «виновником» стерильности, как и женщина, исследование спермы стало одним из наиболее распространенных методов. Понижение либидо, неспособность к половому сношению обычно сопровождаются у обоих полов, главным образом у мужчин, плохим самочувствием, болезненным состоянием, чувством неполноценности и является частой причиной разводов. Борьба со стерильностью важна в интересах не только отдельных лиц, но и всего общества. Эндокринологи знают, как часто обращаются за советом к врачу люди, желающие иметь ребенка.

Материал для исследования спермы берется после четырехдневного воздержания либо путем мастурбации, либо путем прерванного сокоупления, либо при помощи сокоупления с применением кондома. Презервативы часто содержат такие вещества, которые плохо отражаются на движении и жизнеспособности спермы. Поэтому презервативы рекомендуется несколько раз промыть и высушить. Важно, чтобы семенная жидкость немедленно, самое позднее через час, стала предметом исследования, при этом надо остерегаться не столько охлаждения спермы, сколько согревания ее.

Сперма состоит из двух частей: из *сперматозоидов* (семенных нитей), образовавшихся в яичках, и из *жидкости*, выработанной придаточными половыми железами. Разумеется, что с точки зрения диагноза стерильности или плодовитости наиболее важным следует считать исследование сперматозоидов. Надо знать, что примешанная к ним жидкость может значительно изменить жизнеспособность и способность к оплодотворению живчиков. В случае недостаточного количества или вязкости семенной жидкости может наблюдаться стерильность, несмотря на наличие полноценных сперматозоидов.

Исследования спермы делятся на три группы: 1. *макроскопические*, 2. *микроскопические* и 3. *химические исследования*.

При *макроскопическом исследовании* мы обращаем внимание на количество и физикальные свойства семенной жидкости.

Свежая семенная жидкость является беловатым, опалесцирующим, студенистым веществом. Оно разжижается в течение 15—30 минут при комнатной температуре; при этом увеличивается ее прозрачность. Разжижение обуславливается, по всей вероятности, энзиматическим, до сих пор еще

мало изученным процессом. Семенная жидкость имеет характерный, напоминающий озон запах.

Количество эякулята равняется от 1,5 до 7 мл, в среднем 4 мл. Так как количество эякулята зависит от частоты половых сношений, важно, чтобы больной соблюдал указания врача и воздержался от полового сношения в течение 4-х дней. Правда, количество семенной жидкости не является решающим с точки зрения плодovitости, все же надо иметь в виду, что количество меньше 1 мл часто сопровождается стерильностью.

Могут наблюдаться изменения и со стороны цвета семенной жидкости. Слегка желтоватый оттенок не всегда говорит о чем-то патологическом. Сперма может иметь такой оттенок при более продолжительном воздержании от полового сношения. Желтоватый оттенок, однако, может отражать *пиоспермию*, что подтверждается микроскопическим исследованием. *Гематоспермия*, встречающаяся довольно редко, легко обнаруживается макроскопически. Причиной гематоспермии могут быть опухоли яичка или заднего мочеиспускательного канала, либо воспаление их.

Может изменяться *вязкость* семенной жидкости. Чаще встречаются повышенная вязкость и затрудненное разжижение, что, в свою очередь, затрудняет движение живчиков и может быть причиной снижения способности к оплодотворению. Такое явление часто наблюдается при гипогонадизме, воспалении придаточных половых желез или при недостатке муколитического фермента, гиалуронидазы. Понижение вязкости имеет более определенное эндокринное отношение. Чаще всего оно встречается при *олигозооспермии* и *азооспермии*, когда семенная жидкость разжижается непосредственно после эякуляции.

Уменьшение количества эякулята (*олигоспермия*) возникает большей частью благодаря сужению семяпроводящего протока на почве гонорреи, туберкулезного поражения или других неспецифических воспалений. Но оно часто встречается и при гипогонадизме, когда семенные пузырьки, вследствие атрофии, вырабатывают семенную жидкость в недостаточном количестве. В отношении плодovitости имеет значение постольку, поскольку — несмотря на нормальное количество живчиков — малое количество семенной жидкости может не попасть в отверстие шейки. В случае недостаточного количества семенной жидкости, может инактивизироваться буферный механизм, что влечет за собой снижение жизнеспособности семенных нитей.

Определение pH семенной жидкости не относится к числу обычных исследований. *pH* в норме колеблется в пределах от 7,2 до 8,5. *pH* может иметь значение для определения *буферной мощности* семенной жидкости. Буферная мощность в норме может обеспечивать подвижность и необходимые условия жизнеспособности сперматозоидов в условиях кислой среды влагалища. В случае недостаточного количества эякулята может случиться, что буферная мощность не в состоянии нейтрализовать кислую реакцию влагалища. Нормальная буферная мощность 1 мл семенной жидкости в среднем равняется 3,1 мг $n/100$ HCl, при *pH* 7,1.

2. *Микроскопическое исследование.* Клеточные элементы нормальной семенной жидкости состоят почти исключительно из сперматозоидов. Иногда в сперме содержатся *красные и белые кровяные тельца*. В большом количестве они обычно указывают на патологический процесс (воспаление, опухоль). Эпителиальные клетки могут примешиваться к семенной жидкости из различных мест мочеполового тракта, они могут иметь самые различ-

ные формы. В большом количестве они также указывают на воспаление. В пожилом возрасте иногда можно обнаружить в семенной жидкости невооруженным глазом т. н. *амилоидные тела*, происходящие из предстательной железы.

При патологических условиях сперма может содержать различные клетки, соответствующие более ранним стадиям сперматогенеза: среди них могут встречаться большие, круглые, иногда полигональные сперматогонии с большими ядрами или маленькие, круглые сперматиды с небольшой цитоплазмой и большими ядрами. Преобладание сперматидов в семенной жидкости всегда отражает тяжелые патологические изменения спермы. Если количество ненормальных форм сперматозоидов превышает 20%, то сперма считается патологической.

Исследование сперматозоидов имеет наибольшее значение в диагностике стерильности у мужчин. *Исследование касается количества, формы и подвижности сперматозоидов.*

Подсчет сперматозоидов ведется в нативной семенной жидкости. Сперма набирается в пипетку для лейкоцитов до метки 0,5 и разбавляется либо 1% раствором формоловой соли, либо насыщенным раствором бикарбоната натрия, содержащего 1% фенола. Подсчет ведется в счетной камере типа Бюркера таким же образом, как подсчет эритроцитов. Число сперматозоидов пересчитывается на 1 мл семенной жидкости.

Количество сперматозоидов в норме равняется 80—150 миллионам в одном миллилитре. Первая порция эякулята содержит наибольшее количество сперматозоидов. При полноценности семенных нитей только чрезмерно малое количество их отражается на плодовитости (*Хочкисс и сотр., 1938; Симмонс, 1946*).

Морфологическое исследование производится на окрашенном препарате. Наиболее распространенным способом окрашивания является окраска формалин-генциан-виолетовой краской, в течение 20—30 секунд, после чего краска смывается водой. Краска, состоящая из 3 частей 5% раствора формалина и 1 части насыщенного спиртового раствора генциан-виолета, сохраняет годность годами (*Вахтел, 1947*).

Семенная нить состоит из головки, тела и хвоста. На теле мы различаем шейку и среднюю часть. Головка — имея в длину 4—4,5 микрона — грушевидной или овальной формы. Передняя часть головки окрашивается кислыми красками, задняя часть — в темный цвет щелочными красками. Шейка является наименьшей частью семенной нити, в ней содержится передняя центросома. Осевой цилиндр начинается от каудальной части шейки. В средней части, или иначе говоря в теле, содержится задняя центросома. Средняя часть примерно такой же величины, как головка. Хвост в 10 раз длиннее головки. *Семенные нити в норме имеют одинаковую форму и длину (изооспермия).*

Сперматозоиды проявляют большую подвижность во время эякуляции, причем их подвижность сильнее всего проявляется в первой половине эякулята (*Янг, 1929; Хочкисс, 1947*). В семенных канальцах сперматозоиды находятся еще в неподвижном состоянии и приобретают подвижность только после примешивания содержимого семенных пузырьков. Подвижные семенные нити подсчитываются под микроскопом, и их число выражается в процентах по отношению к общему числу сперматозоидов. Подвижность наиболее выражена к концу разжижения и не ослабевает при комнатной температуре в течение 3—5 часов. Подвижность семенных нитей быстро ослабевает

через 6—8 часов, но 10% живчиков сохраняют слабую подвижность еще в течение 24 часов. В свежей сперме, при нормальных условиях 80—90% семенных нитей проявляет выраженную подвижность.

Отклонения от нормы могут наблюдаться со стороны числа, формы и подвижности сперматозоидов.

При уменьшении количества сперматозоидов мы имеем дело с т. н. олигозооспермией (приблизительно до 80 миллионов). Диагноз олигозооспермии не может основываться на однократном исследовании, ибо легко может быть, что исследуемый только временно выделяет пониженное количество семенных нитей (Цондек и сотрудники, 1948). Полное отсутствие семенных нитей, т. н. азооспермия, сопровождается бесплодностью. Причины азооспермии

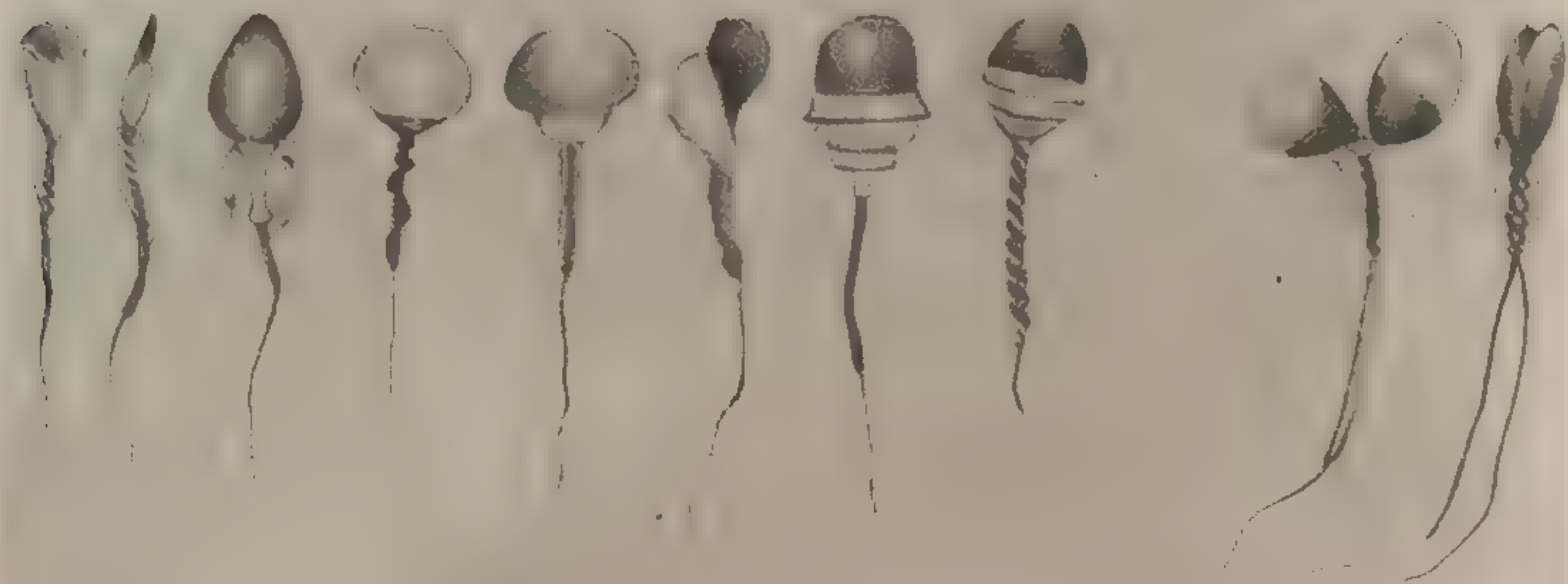


Рис. 49. Патологические формы сперматозоидов

могут быть различными; вследствие первичной или вторичной атрофии яичка процессы сперматогенеза не совершаются или образовавшиеся сперматозоиды, благодаря закрытию семявыводящего протока, не попадают в эякулят. Отличить эти два состояния друг от друга можно только при помощи биопсии яичка (см. ниже). При азооспермии распределение аминокислот в семенных нитях может отличаться от нормы (Тайлер, 1956). Олигозооспермия с нормальными сперматозоидами возникает обычно на почве частичной закупорки семявыводящего протока или в результате везикулита, влекущего за собой еще и уменьшение общего количества спермы.

Различается несколько патологических форм сперматозоидов: незрелые, дегенеративные и тератоидные (рис. 49). Больше 10% незрелых форм в эякуляте считается патологическим, хотя еще не говорит о патологическом отклонении сперматогенеза. Это встречается иногда и у неврастеников. Среди незрелых форм часто наблюдается, что головка окружена цитоплазматической массой. Хвост при этом иногда оказывается недоразвитым. Для «старческих» дегенеративных форм характерны нечеткие контуры и слабое окрашивание. Уродливые формы (тератозооспермия) являются весьма разнообразными. Неправильное развитие может сказываться на любой части семенной нити.

Головка может быть неправильной формы или величины (*пойкилозооспермия, анизооспермия*). Могут встречаться семенные нити с очень маленькими или очень большими головками (*микрозооспермия* или *макрозооспермия*). Расположение хроматина тоже может отличаться от нормы. Встречаются формы с двумя головками (*Поллак, 1948*). Могут отсутствовать шейка, средняя часть и хвост. В других случаях может патологически утолщаться средняя часть. Здесь также может измениться расположение хроматина. Интересную картину дают сперматозоиды с несколькими хвостами. Добавочные хвостики могут начинаться от любой части семенной нити, иногда они загибаются, иногда окружают головку.

Если олигозооспермия сопровождается тератозооспермией, надо думать о возможности невроэндокринного расстройства. Гипофункция *передней доли гипофиза*, по какой бы причине она ни возникла, всегда сопровождается нарушением сперматогенеза. К такому же последствию приводят и эндокринные опухоли (эозинофильные, базофильные) передней доли гипофиза, т. е. акромегалия и болезнь Кушинга в далеко зашедшей стадии и опухоли вокруг турецкого седла. Микседема, гипадрения, синдром Кушинга и феминизирующие опухоли коры надпочечника тоже могут сопровождаться олиго- и тератозооспермией. Крипторхизм, различные клинические формы тубулярной атрофии яичка и местные повреждения яичка (травмы, инфекции, в том числе паротиты, туберкулез, сифилис, гоноррея, сдавление, опухоли, частичная кастрация) также вызывают подобные изменения со стороны спермы. Олигозооспермия часто встречается и при *сахарном диабете*. И расстройство обмена веществ липоидов и протеинов (недостаток триптофана, лизина, аргинина) может быть причиной нарушенного образования сперматозоидов (*Хочкисс, 1947*).

Нельзя сказать, что олиго- и тератозооспермия всегда указывают на эндокринное заболевание. Они встречаются и при хронических, истощающих организм заболеваниях: врожденных пороках сердца, хронических заболеваниях сердца, хронических нефритах, кистозном поражении почек, туберкулезе легких, бронхоэктазии, затянувшихся лихорадочных состояниях, при непродолжительной, но выраженной лихорадке, сифилисе и циррозах печени. Отдельно надо отметить повреждения, вызванные облучением радиом или рентгеновскими лучами, как профессиональные заболевания (*Каплан, 1950*). Могут повреждать зародышевый эпителий семявыводящей трубки высокая температура, различные яды, попадающие в организм либо как возбуждающие средства (алкоголь, никотин), либо как наркотики (морфий), либо как химические вещества, применяемые в производстве (свинец, бензин, толуол и т. п.). Различные неврологические или психиатрические болезни в соответствии с патологическим сперматогенезом сопровождаются недостаточным и нарушенным образованием сперматозоидов (маниакально-депрессивные психозы, шизофрения, эпилепсия). Общеизвестно быстрое возникновение атрофии яичка под влиянием психических переживаний. Нельзя забывать о вредном влиянии суспензий (сдавление и тепло).

Азооспермия может возникнуть по тем же эндокринным и неэндокринным причинам, как олигозооспермия, с той лишь разницей, что либо повреждение более тяжело сказывается на герминальном эпителии, либо оно привело к полной закупорке семявыводящих путей, либо хирург сделал полную кастрацию.

Проявления *патологической подвижности сперматозоидов* могут быть различными: они могут двигаться медленно, волнообразно или по круговой линии. Если в свежем эякуляте не содержатся подвижные семенные нити, то мы говорим о *некрозооспермии*. Причина некрозооспермии не всегда

кроется в нарушении работы яичка. Причина может скрываться в нарушении работы придатков яичка или семявыносящих путей. Возможно, что в отделяемом придаточных желез яичка не содержатся вещества, нужные для работы буферных механизмов семенной жидкости, тем самым подавляется жизнеспособность и, как проявление этой жизнеспособности, подвижность сперматозоидов. Застой в семявыносящих путях, простатит и везикулит тоже приводят к некрозооспермии. Некрозооспермия, как правило, приводит к бесплодности. Бывает, что неподвижные сперматозоиды в свежих эякулятах, соприкасаясь с цервикальным отделяемым, «оживают» и приобретают подвижность. Подвижность семенных нитей и способность к оплодотворению не всегда прямо пропорциональны. При отсутствии подвижных семенных нитей можно попробовать «оживить» их с помощью изотонического раствора магния (Поллак и сотр., 1939).

3. *Химическое исследование.* В сперме можно обнаружить несколько соединений. Изменения этих соединений, однако, мало говорят о способности семенных нитей к оплодотворению. Повышенная концентрация фосфатов в сперме якобы является частым состоянием при снижении плодовитости. Также и повышенная концентрация кальция в сперме часто сопровождается снижением способности к оплодотворению или бесплодностью (Лейн-Робертс и сотр., 1939).

Из химических соединений спермы *углеводы* и *гиалуронидаза* имеют отчасти диагностическое, отчасти биологическое значение. Первые образуются в семенных пузырьках, последние в самих сперматозоидах.

В сперме содержится несколько восстанавливающих веществ. В большей концентрации они имеются во второй порции эякулята (Лейн-Робертс и сотр., 1939; Хочкисс, 1947). Эпителий семенных пузырьков превращает глюкозу в фруктозу, в семенной жидкости ее можно обнаружить в больших количествах (Манн, 1948). Определение концентрации фруктозы в семенной жидкости применяется для изучения активности андролонов. Фруктоза семенной жидкости образуется исключительно только в семенных пузырьках под влиянием стимуляции андрогенов (Ландау и сотр., 1951; Рабох и сотр., 1954; Новаковски и сотр., 1956). Концентрация фруктозы в семенной жидкости у лиц с нормальной функцией яичек равняется от 200 до 800 мг%. Концентрация ниже 135 мг% встречается только при выраженном гипогонадизме.

В сперме содержатся еще до сих пор неизвестные вещества, которые легко превращаются в глюкозу. Увеличение количества т. н. *конвертабильных углеводов* (амилоспермия) часто сопровождается понижением способности к оплодотворению.

Диагноз амилоспермии можно поставить следующим образом (Вахтел, 1947): 0,3—0,5 мл семенной жидкости разбавляется в таком же количестве дистиллированной воды. Содержание декстрозы определяется с помощью одной из микрометодик. К другой порции семенной жидкости (0,3—0,5 мл) прибавляется в равном количестве 1% раствор диастазы. Пробирка закупоривается и ставится в термостат на 2 часа при 37° С, после чего в ней определяется содержание декстрозы. Разница двух определений дает концентрацию конвертабильных углеводов. Содержание глюкозы семенной жидкости в норме равняется 200—300 мг%. Концентрация конвертабильных углеводов равна 50—70 мг%. Концентрация глюкозы при амилоспермии после прибавления диастазы увеличивается на 50%, иногда и больше и может достигнуть 600 мг%. Амидоспермия указывает на расстройство функции семенных пузырьков и посредством этого на нарушение андрогенной функции.

Гиалуронидаза — это фермент, расщепляющий мукополисахариды. Она в большом количестве содержится в экстрактах яичка, куда, по всей вероятности, попадает из сперматозоидов. Количество гиалуронидазы в семенной жидкости (активность гиалуронидазы в семенной жидкости) пропорционально числу сперматозоидов (Фекете и сотр., 1943; Вертхессен и сотр., 1945; Курцрок и сотр., 1946; Дисел, 1946; Мегилл и сотр., 1947; Свайер, 1946; Шербер и сотр., 1948; Михелсон и сотр., 1949; Нодин и сотр., 1950; Уилсон и сотр., 1950). Клетки, окружающие яйцеклетку в Граафовых пузырьках, связаны между собой при помощи мукополисахарида, т. н. гиалуроновой кислоты. Гиалуронидаза, растворяя мукополисахарид, облегчает путь семенных нитей к яйцеклетке, а также их внедрение (Рокк и сотр., 1944; Леонард и сотр., 1945; Феррис, 1947; Дейвис и сотр., 1948). Общебиологическим и сексуальным значением гиалуронидазы занимались в последние годы многие авторы (Хейнлейн, 1949; Хекенсон и сотр., 1949; Морикард, 1949; Делоне и сотр., 1950; Бёри, 1951; Хенстелл и сотр., 1951; Каньяделл Видал и сотр., 1951; Гиббен, 1951).

Кажется установленным, что концентрация гиалуронидазы в сперме не связана ни с отделяемым придаточных желез яичка, ни с количеством эякулята, ни с подвижностью сперматозоидов (Бергенсталь, 1948; Харкстал и Муслин, 1953).

При оценке данных исследования всегда надо иметь в виду, что, хотя сперматозоиды и являются носителями способности к оплодотворению, все же для решения вопроса о бесплодности недостаточно исследовать только сперму. Исследование спермы несомненно важно, но оно является лишь одним из данных, характеризующих больного, которого следует исследовать со всех точек зрения. Хорошее либидо, нормальные по величине и консистенции яички, мужская внешность иногда больше говорят о сексуальной функции, нежели исследование спермы. Даже при наличии азооспермии можно лишь утверждать, что данная сперма не годится для оплодотворения. И здесь в силе правило: «одно исследование — не исследование». Совершаются ли процессы сперматогенеза в яичках, решается только при помощи биопсии яичка. Олигозооспермия может быть периодической, с выделением нормальной семенной жидкости в промежутках. Азооспермия, естественно, исключает возможность оплодотворения, но не доказывает, что яички, и особенно клетки Лейдига, вырабатывающие андрогенный гормон, не работают. В случае олигозооспермии мы можем высказаться только при наличии множества патологических форм. Некрозооспермия встречается чрезвычайно редко. Если мы обнаруживаем ее повторными исследованиями, то она говорит о бесплодности. Уменьшенная подвижность семенных нитей не дает основания для диагноза. Надо знать, что хвост обеспечивает подвижность, но способность к оплодотворению обеспечивается головкой. Эти две функции с точки зрения оплодотворения являются неравноценными. Неподвижный сперматозоид может попасть в условия, позволяющие ему оплодотворять, в то время как сперматозоиды с уродливой головкой, неспособные к оплодотворению, могут хорошо двигаться. Множество незрелых форм указывает на понижение способности к оплодотворению.

Психические факторы играют существенную роль в образовании эякулята. Опыт показывает, что эякулят, полученный путем мастурбации, может существенно отличаться от эякулята, полученного путем прерванного полового сношения. Брать материал для изучения способности к оплодотворению лучше последним способом.

Исследование выделяемого мочеиспускательного канала

Выделяемое мочеиспускательного канала изучается в настоящее время уже не только с бактериологической точки зрения. Оно имеет меньшее значение, чем исследование выделяемого влагалища, однако позволяет сделать некоторые заключения относительно гормональной работы яичек. В норме мы видим на мазке кубические клетки с коричневым ядром и красной цитоплазмой (окраска по методике *Шорра*, 1941). При недостаточной функции тестостеронов ядра окрашиваются в красный цвет, цитоплазма — в синий (*Эндрюз*, 1946).

Исследование слизи цервикального канала

Слизистое выделяемое цервикального канала обнаруживает циклические изменения. Под влиянием эстрогенных веществ оно кристаллизуется в виде папоротника (*Папаниколау*, 1945, 1948; *Ридберг*, 1946; *Мольнар*, 1955). Отсутствие такой характерной картины указывает на полный или относительный недостаток эстрогена (гипоэстринизм, климакс, действие прогестерона, беременность). Изучение мазка цервикальной слизи может служить в качестве простой пробы на беременность (*Мольнар*, 1955; *Зилаи* и *Флам*, 1957). По нашим собственным наблюдениям (*Холло*), эта проба может нас подвести в случае внематочной беременности.

Проведение метода: после высушивания в течение нескольких минут нативный препарат рассматривается под малым увеличением.

ИССЛЕДОВАНИЯ БИОПСИЕЙ

Для проведения любого исследования имеются показания, даже при обязательных исследованиях, проводящихся как будто у всех больных без исключения.

Особенно важны показания к исследованиям биопсией. Последние, нарушая целостность органов, сопровождаются большим риском, чем обычные лабораторные исследования.

Мы поступаем правильно только тогда, когда наиболее часто применяемые в эндокринологии исследования биопсией проводятся по нашему назначению, врачами-специалистами. Полное выскабливание для изучения эндометрия и частичное выскабливание должен сделать гинеколог, а биопсию щитовидной железы — хирург.

Эндометриальная биопсия и ее оценка

Когда необходимо сделать эндометриальную биопсию? 1. Если возникает подозрение относительно заболевания матки, как, например: рак, пузырьный занос, туберкулез. Этими заболеваниями мы сейчас не занимаемся. 2. Если возникает подозрение относительно нарушения гормонального равновесия, отражающегося на слизистой оболочке матки. Под влиянием эстрогена, выработанного зрелыми фолликулами, пролиферативная стадия эндометрии возникает тогда, когда прогестерон, выработанный желтым телом, вызывает секретор-

ную стадию со стороны слизистой оболочки матки. Между этими стадиями располагается овуляция, механизм которой еще неясен и, наконец, менструация или, в случае оплодотворения, беременность. Изменения эндометрия на основании уже известных взаимоотношений позволяют сделать заключения относительно трех гонадотропных гормонов гипофиза или гармонии гонадотропной-эстринной-прогестероновой системы. Данные частичного выскабливания иногда больше говорят о сущности изменения, чем определения гормонального уровня.

В наиболее широком смысле ценность эндометриальной биопсии заключается в том, что с ее помощью точно можно установить совершилась ли овуляция у женщины или нет. Для этого выскабливание должно проводиться, если уже налицо выраженное действие прогестерона, т. е. в последней четверти цикла, точнее за 2—5 дней до ожидаемой менструации. Установить нужное время очень легко при регулярном цикле. Если нет секреторных изменений со стороны эндометрия, необходимо повторить биопсию во время того же цикла, чтобы поставить диагноз ановуляторного цикла.

Данные эндометриального исследования в норме точно отражают изменения слизистой оболочки, соответствующие той стадии цикла, в которой было проведено исследование; итак, в первые две недели мы увидим картину усиливающейся пролиферации, во вторые две недели перед нами будет картина нарастающей секреции. Более точную локализацию во времени дает нормальная картина эндометриальной биопсии. На основании гистологической картины различают обычно 5 фаз. Различными авторами применяются различные термины, в которых фолликулярная, пролиферативная, регенераторная или несекреторная фазы, с одной стороны, и лютеальная, дифференциативная или секреторная фазы, с другой стороны, являются синонимами. В каждой фазе различается ранняя и поздняя стадии, и, наконец, в качестве отдельной фазы выделяется менструация (*Котц* и сотр., 1939а, в; *Ллойд*, 1947).

1. Ранняя фолликулярная фаза начинается после окончания менструации и длится около недели. Трубочки регенерируются, они прямые, тонкие и сначала немногочисленные. Трубочки выстилаются цилиндрическим эпителием. Наблюдается множество митозов. В соскоб, полученный при выскабливании, иногда попадают одиночные, гипертрофические, искривленные, не сецернирующие трубочки от старого, неотторгнувшегося эпителия. Тонкий слой эндометрия обычно дает скудный соскоб.

2. Поздняя фолликулярная фаза начинается стерто. Заканчивается она овуляцией. Увеличивается количество трубочек, но они все еще прямые, тонкие. Число митозов уменьшается. На эпителии отмечается образование мерцательных волосков.

3. Ранняя лютеальная (иначе—ранняя секреторная) фаза является началом дифференциации и секреторной активности эндометриальных желез. Трубочки становятся извилистыми, и образуются вакуоли между ядром и базальной мембраной клеток цилиндрического эпителия. Клетки постепенно теряют мерцательные волоски. Возникновение вакуолей связано с появлением гликогенных капель. При виде такой картины мы можем сказать, что овуляция совершилась, по всей вероятности, на 24—72 часа раньше. Субнуклеарная вакуолизация может говорить и о том, что больная незадолго до исследования получила большую дозу эстрина (*Котц* и сотр., 1939а, в).

4. Поздняя лютеальная (иначе — поздняя секреторная) фаза длится от 1 до 6 дней. Она характеризуется тем, что трубочки становятся все более изви-

листыми и вакуоли, распадаясь на мелкие капельки, располагаются уже не субнуклеарно, а между ядром и частью клетки, близкой к просвету, в результате чего ядро оттесняется в направлении к основанию. Характерным для этой фазы еще считается образование поверхностного компактного слоя и глубже лежащего спонгиозного слоя. В компактном слое преобладает строма, в спонгиозном — трубочки. В строме появляются большие светлые клетки, наподобие децидуальных клеток. В этой фазе выскабливание дает наиболее богатый материал.

5. Менструация характеризуется следующим: пикнотические изменения в клетках трубочек и стромы. Образование фибриновых тромбов в сосудах и кровоизлияния в строме. Часто встречается лейкоцитарная инфильтрация.

Биопсия, сделанная в соответствующий промежуток времени, большей частью дает картину поздней секреторной фазы. Такая картина дает право предполагать следующее: у исследуемой во время цикла, при котором проводили биопсию, была овуляция, у нее имеется нормальный уровень эстрина и прогестерона, гонадотропные гормоны работают синхронно и эндометрий хорошо реагирует на воздействие «собственного» гормона яичника. При искусственном цикле мы можем получить сходную картину, поэтому эти данные только тогда подлежат оценке, если больная не получала лечения. В последнем случае подобная картина указывает на то, что эндометрий способен реагировать на соответствующее лечение половыми гормонами.

Кроме указанного, имеются еще и другие возможности. Андрогенные стероиды как в химическом, так и в биологическом отношении очень близки к прогестерону. При преобладании андрогенных стероидов (различные формы вирилизма), путем биопсии можно получить картину, соответствующую секреторной фазе. То же самое наблюдается при атретическом желтом теле или при кистах желтого тела.

Если в случае нормального цикла все же не получается — в соответствующее время — картина развернутой секреторной фазы, то причина этого находится либо в преждевременном обратном развитии желтого тела, либо мы имеем дело с гипопрогестеронизмом.

Если данные эндометриального исследования соответствуют пролиферативной фазе, то надо решать, в какой именно стадии цикла было произведено выскабливание. Если картина пролиферации совпадает — во времени — с секреторной стадией, то несомненно имеются патологические изменения. В этом случае мы говорим о гиполитеинизации (или о нарушении образования прогестерона), отражающей отсутствие овуляции в данном цикле. Диагноз ановуляторного цикла можно поставить, однако, только в случае повторно проведенных биопсий, при условии, что ни разу не было отмечено секреторных изменений со стороны эндометрия.

В случае пролиферативных изменений со стороны эндометрия всегда надо учитывать время наступления предыдущей и последующей менструации. Если последующая менструация наступает вовремя, то можно заключить, что в данном цикле овуляции не было. Если предыдущая менструация запаздывала минимально на 13 дней, то может быть — в случае пролиферации — у больной еще наступит овуляция.

Наличие пролиферативных изменений считается патологическим не только тогда, когда они возникают вместо секреторных изменений, но и тогда, когда морфологическая картина пролиферативной фазы отличается от нормальной. Это бывает при гиперэстринизме. Обычно получается обильный соскоб.

ТАБЛИЦА X
Атрофический эндометрий

ФСГ	Эстроген	Прегнандиол	Клинические данные
норм.	норм.	периодически положительный	эндометрий находится в рефрактерном состоянии на норм. стимуляции гипофиза—яичника
отсутствует	отсутствует	отсутствует	1. гипопитуитаризм 2. избирательное отсутствие гонадотропного гормона 3. аменорея
усилен	отсутствует	отсутствует	1. овариальный агенез или отсутствие реактивности со стороны яичников 2. хирургическая или рентгеновская кастрация 3. аменорея

Эстрогенный или пролиферативный эндометрий
Пролиферативный

норм.	норм.	норм. или снижен	1. матка может быть рефрактерной на прогестерон 2. желтое тело плохо работает и не вырабатывает прогестерон в нужном количестве 3. различного типа кровотечения
норм. или слегка усилен	норм. или слегка усилен	обычно полностью отсутствует, во всяком случае резко снижен	1. овуляция может быть, но мало вероятна 2. ановуляция и отсутствие желтого тела по следующим причинам: а) эндокринные факторы (заболевания щитовидной железы, кисты яичника) б) системное заболевание или заболевание таза в) миомы (генитальные опухоли) г) частичная резекция или кастрация д) сращения е) относительно ареактивные яичники 3. любого типа кровотечения
снижен	снижен	отсутствует	1. относительный гипопитуитаризм по любой причине (плохое питание, болезни и т. п.) 2. относительный или избирательный недостаток гонадотропина 3. часто аменорея или олигоменорея
усилен	снижен	отсутствует	1. выраженный гипооваризм на любой почве 2. менопауза (хирургическая или от облучения) 3. слабо эстрогенный эндометрий с аменореей или олигоменореей

Постоянная гиперплазия или кистозно-гlandулярная гиперплазия

ФСГ	Эстроген	Прегнандиол	Клинические данные
норм.	норм., усилен	отсутствует	1. внутреннее или внешнее заболевание яичников (кистозное заболевание, утолщение белковой оболочки, частичная резекция яичников, сращения и т. п.) 2. ациклические, затяжные профузные кровотечения
норм.	норм., снижен, или усилен	отсутствует	1. по всей вероятности, выраженная фолликулярная стимуляция, поддерживаемая овариальными кистами, истощает яичники 2. ациклические кровотечения

Прогестациональный или секреторный эндометрий полностью секреторный
Полностью секреторный

норм.	норм.	норм.	1. гормоны, нужные для овуляции и прикрепления яйцеклетки, имеются в нужном количестве 2. нормальная менструация
норм. или усилен	норм. или усилен	постоянно положительный	1. беременность 2. персистирующее желтое тело 3. аменорея

Предменструальная кистозно-гlandулярная гиперплазия

норм. или слабо усилен (?)	норм. или усилен	положительный	1. есть овуляция и желтое тело 2. гиперэстринизм, по всей вероятности, на почве поликистозного яичника 3. недостаточная возможность прикрепления 4. может быть нормальная менструация; часто профузное, затяжное кровотечение
----------------------------	------------------	---------------	--

Частично-секреторный

норм.	норм. или снижен	норм. или снижен	1. преждевременная регрессия желтого тела, особенно при соединении полименорреи 2. относительная недостаточность яичника 3. недостаточный эндометриальный ответ 4. плохое прикрепление; частые выкидыши 5. циклические или ациклические кровотечения полименоррея
-------	------------------	------------------	---

В эндометриальных трубочках наблюдаются кистозные изменения, и одновременно с этими местами имеются гипертрофированные трубочки. Причина такого явления может найти свое объяснение в колебании уровня эстрина крови. Такая картина соответствует glandулярно-кистозной гиперплазии. Соскоб при этом получается обычно богатый.

Секреторный эндометрий в патологии может быть гипопластическим. При этом в эндометрии содержится мало трубочек со скудной секрецией. В этих случаях, как правило, мы имеем дело с одинаково недостаточным образованием эстрина и прогестерона. *Гиперпластическую картину секреции* мы видим при гиперэстринизме с нормальным уровнем прогестерона.

Бывает, что во время овуляции женщины жалуются на боли в нижней части живота («Mittelschmerz») и одновременно с этим у них возникает маточное кровотечение («interval bleeding»). Биопсия в это время дает интересную смесь картин пролиферативной и секреторной фаз, ибо в строме пролиферативного эндометрия налицо все характерные для предменструальной стадии изменения: некрозы, кровоизлияния и сгустки фибрина в сосудах. Кровотечение во время интервала легко отличается от полименорреи, при которой на эндометрии видны только секреторные изменения.

Цервикальное выделяемое во время овуляции более обильное, менее вязкое, прозрачное. Биопсия в отношении овуляции является более ценным методом исследования, нежели определение прегнандиола.

Атрофический или гипопластический эндометрий встречается при недостатке эстрина по любой причине, т. е. перед появлением первых месячных, у кастрированных и в поздно наступающем климаксе.

Точная диагностика расстройства женского цикла нам необходима для проведения причинной терапии бесплодности. Вполне естественно, что если больная выводит с мочой большое количество фолликулостимулирующего гормона, то нет никакого смысла давать препараты фолликулостимулирующего гормона (препараты от беременной кобылы); при отсутствии же фолликулостимулирующего гормона в моче мы можем сделать попытку его давать.

Для точного диагноза недостаточно проводить только определение гормонального уровня или только исследование биопсией. Эти два исследования должны проводиться одновременно и повторно, чтобы доказать эндокринную природу расстройства менструального цикла. Никогда нельзя упускать из виду, что расстройство цикла может возникнуть и по психическим причинам.

Харкстал и Мусулин сопоставили в трех таблицах взаимоотношение гормонального уровня и данных эндометриальной биопсии в зависимости от состояния эндометрия (пролиферативного или эстрогенного, секреторного или прогестационального и, наконец, атрофического). Десятая таблица взята у этих авторов.

Исследование яичка биопсией и оценка результатов

Исследование яичка при помощи биопсии в диагностике сексуальных расстройств у мужчин было введено Чарни (1940) и Хочкиссом (1944). Этот способ дополняет исследование семенной жидкости и определения содержания фолликулостимулирующего гормона в моче и оказывает ценную помощь в диагностике сексуальных расстройств мужчин, в особенности

в раскрытии причин стерильности. Значение биопсии яичка особенно возрастает в тех случаях, где исследование, проведенное по поводу стерильности, обнаружило азооспермию или олигоспермию. Между прочим, это и является основным показанием к биопсии яичка. Кроме этого, следует проводить биопсию во всех случаях, где требуется хирургическая коррекция или где нельзя провести причинную терапию без точного изучения функции яичка (Клинефелтер и сотр., 1942; Хемпилл и сотр., 1944; Хеллер и сотр., 1945а, б; Данлен, 1947; Визнер, 1947; Энгл, 1947, 1949; Хауард и сотр., 1950; Бишоп, 1953). Все чаще применяется биопсия для контроля лечения при стерильности (Сегаловф, 1946). Важным показанием к проведению биопсии является подозрение на опухоль яичка, а противопоказанием — острые воспаления, местные нарушения кровообращения и тяжелый склероз венечных сосудов.

Пункция яичка через кожу мошонки с диагностической целью была применена уже в 1913 году Хунером (1947). Этот способ в настоящее время уже не применяется. Теперь материал для биоптического исследования яичка дают урологи при помощи оперативного вмешательства. С помощью надреза длиной в 1 см освобождается яичко. После этого с помощью тено-тома делается разрез на белковой оболочке и кусок выпячивающейся ткани яичка отрезается изогнутыми ножницами. Кусок ткани немедленно бросают в фиксаж. Большей частью применяется окраска гематоксилин-эозином. С целью изучения гиалинизации семяотводящих трубочек разработаны специальные способы окраски.

С точки зрения оценки *нормальных данных биопсии яичка* важно знать, что не все трубочки одновременно находятся в активном состоянии, даже в нормальном яичке. Сперматогенез совершается «волнообразно». Во всяком случае, здоровое, способное к оплодотворению яичко характеризуется преобладанием активных трубочек и тем, что интерстициальные элементы никогда не выступают на первый план. Активные трубочки имеют тонкую собственную мембрану и выстилаются по крайней мере четырьмя концентрическими слоями герминативного эпителия. Несмотря на наличие многочисленных сперматогоний и сертолиниевых клеток, в картине активных трубочек все же преобладают большие сперматоциты. Сперматозоиды меньше бросаются в глаза; на поперечном разрезе одной трубочки их не больше, чем 20—50. В нормальных трубочках никогда не видны в более значительном количестве слущившиеся клетки или обломки клеток. Несмотря на то, что большинство сперматидов и сперматозоидов встречается в центральной зоне мочевых канальцев, все же нельзя сказать, чтобы отдельные фазы сперматогенеза были послойно четко ограничены друг от друга. В неактивных трубочках можно иногда наблюдать признаки дегенерации, например умеренный фиброз. Неактивные трубочки в здоровом яичке, однако, встречаются всегда разбросанно, среди активных, и никогда не встречаются в большом количестве. Интерстициальные клетки Лейдига могут встречаться в большом количестве и в здоровых яичках, вызывая сморщивание отдельных трубочек без того, чтобы это отражалось на способности к оплодотворению (Нелсон и сотр., 1945).

При стерильности гистологическая картина может быть очень разнообразна, но все же можно выделить четыре типа патологических трубочек (Визнер, 1947). 1. *Отсутствие нормальной дифференциации*. Редко наблюдается, что трубочки заполнены недифференцированными, гомогенными, но

на вид здоровыми клетками. Чаще встречается, что дифференциация началась и зашла только до сперматоцитов. Сперматоциты, вместо дальнейшей дифференциации, дегенерируются, иногда сливаются в многоядерные клетки и выбрасываются в просвет трубочки. 2. Об *атипичной эксфолиации* мы говорим, если ранние формы клеток без дегенерации десквамируются. 3. При этом типе преобладают *ненормальные формы клеток*. Вторичные сперматоциты путем несовершенного деления превращаются в клетки с двумя или несколькими ядрами. Встречаются пикнотические сперматогонии, сперматиды с хвостом и различные сперматозоиды уродливой формы. 4. *Собственная фиброзная оболочка*. Менее выраженные формы с умеренным утолщением собственной оболочки не обязательно сопровождаются стерильностью. При более тяжелых формах наблюдается гиалиноз трубочек, при котором тонкий фиброзный гиалинозный тяж без герминального эпителия напоминает место бывшей активной трубочки. Выраженный фиброз, естественно, сопровождается стерильностью. Очень редко, но бывает, что на почве фиброза яички превращаются в гомогенную ткань.

Всегда надо обратить должное внимание на *интерстицию яичка*. Размножение клеток Лейдига часто наблюдается при бесплодности. Клетки Лейдига подсчитываются по методике *Сарджента* и его сотрудника (1948). Под малым увеличением можно захватить в поле зрения по 15—20 трубочек. Очерчивая карандашом трубочки, мы сосчитываем в них клетки Лейдига. Средние величины довольно сильно колеблются и зависят также и от возраста. В возрасте от 10 до 19 лет в одном поперечном разрезе трубочки в среднем насчитываются по 9—10 клеток Лейдига. От 50 до 70 лет уже встречаются только по 2—7 клеток Лейдига в одном поперечном разрезе. Кроме подсчета интерстициальных клеток, надо обратить серьезное внимание на их цитологические характеристики (*Нелсон* и сотр., 1945).

Если в яичке налицо признаки нормального спермиогенеза и в то же время в семенной жидкости нет сперматозоидов, это решает диагноз закупорки семявыводящего протока. Закупорка не обязательно механическая, она может быть и функциональной. Конечно, может быть настоящая азооспермия и по психическим причинам. Имеются данные, что мужчина, который во время полового акта выделяет семенную жидкость без содержания спермия, при мастурбации выделяет семенную жидкость, наполненную множеством сперматозоидов. По гистологической картине мы различаем олигозооспермию с уменьшенным или нормальным числом активных, или множеством дегенерированных трубочек. В первом случае нет надобности в лечении, в последнем случае нет возможности лечения.

Если у нас нет основания думать о гипофизарном происхождении нарушения функции яичка, надо вспомнить, что герминальный эпителий яичка очень чувствителен к различного рода воздействиям. Спермиогенез легко нарушается бактериальными токсинами или просто лихорадочным состоянием на почве бактериальной инфекции. Надо думать и о вредном влиянии рентгена, радия. Надеемся, что наблюдение *Лероя* (1947) в связи со взрывом атомной бомбы остается единственным. Длительное недостаточное питание может отражаться на сперматогенезе. В таких случаях речь, по всей вероятности, идет о комплексном влиянии (психическом, токсическом и недостатке витаминов).

Оценка полученных данных затрудняется тем, что в настоящее время нам еще точно неизвестно, в чем заключается функция различных клеточных групп яичка. Известно, что интерстициальные клетки типа Лейдига выра-

батывают тестостерон под влиянием гормона, стимулирующего интерстициальные клетки (= лютеинизирующего гормона), и несомненно, что сперматогенез тесно связан с деятельностью герминального эпителия. Более скудными сведениями мы располагаем относительно деятельности сертолиевых клеток. Может быть, что *ингибин*, открытый свыше 20 лет тому назад (*МэкКюллег*, 1934) и соответствующий эстрину, вырабатывается сертолиевыми клетками (*Дел Кастийо* и сотр., 1947). По мнению *МэкКюллега*, ингибин образуется в герминальном эпителии, другие же считают местом образования ингибина интерстициальные клетки. Если принимать во внимание, что *Нелсон*, а также *Хеллер* и сотрудники (1945а, б) отрицают существование ингибина, то ясно, что вопрос о существовании «второго» гормона яичка еще далеко не решен.

Биопсия яичка послужила источником открытия т. н. первичных синдромов яичка. Правильнее говорить об избирательном гипогонадизме, сущность которого заключается в том, что одна или две из трех основных структур яичка работают неполноценно, и морфологический субстрат такой неполноценной работы отражается на гистологической картине. Такого рода синдром был открыт под названием *герминальной аплазии*. При этом синдроме сертолиевые клетки и клетки Лейдига не затронуты. При *синдроме Дел Кастийо* (1947; *тестикулярный дисгенез*) на почве аномалии развития отсутствуют эпителиальные элементы и нормальные по величине трубочки состоят исключительно из сертолиевых клеток. Интерстициальные клетки являются нормальными. Это заболевание не сопровождается гинекомастией. Одни считают содержание фолликулостимулирующего гормона в моче нормальным, другие — повышенным. *Синдром Клинефелтера* (1942) характеризуется *гиалинизацией трубочек*, перитубулярным фиброзом и нормальными клетками Лейдига и Сертоли. Заболевание сопровождается повышенным выделением фолликулостимулирующего гормона, а в некоторых случаях — гинекомастией.

Диагностическое значение биопсии щитовидной железы

Биопсия щитовидной железы в определенных случаях может иметь значение. *Мей* и сотрудники (1951) разработали три варианта биопсии, позволяющих приблизиться к диагнозу при заболеваниях щитовидной железы. При помощи *простой пункции* можно решать вопрос, не связано ли увеличение щитовидной железы с кистой. Такой вопрос часто поднимается, ибо в 25% изолированных узлов щитовидной железы выявляются кисты. При помощи пункции можно решать, с чем мы имеем дело: с истинной, т. е. высланной эпителием кистой, или т. н. псевдокистой.

Биопсия щитовидной железы по другому способу производится с помощью *специальной полой иглы*. Игла, так же как при пункции лимфатического узла, вырезает ткань в виде цилиндра. *Санто* и сотрудники (1957) сконструировали новую иглу для пункции щитовидной железы. На заделанном и окрашенном соответствующим образом препарате хорошо видны процессы обратного развития, пикноз ядер, десквамация эпителия, склероз. Легко можно обнаружить более редкие типы аденом, в том числе трабекулярные, микрофолликулярные и гигантоклеточные аденомы *Лангханса*, а также различные тиреоидиты. В диагностике раковых заболеваний щитовидной железы важ-

ным методом является т. н. биоптическая пункция. Мею (1951) удалось при помощи этого способа поставить правильный диагноз в четырех из шести случаев. Три случая не были клинически распознаны. Санто и сотрудник (1957) нашли, что в биоптическом материале хронические воспалительные заболевания щитовидной железы занимают видное место.

По третьему способу биопсии, из аспирированной ткани делается мазок и окрашивается по Паппенгейму. На мазке видны нормальные эпителиальные клетки, клетки стенки кисты и раковые и аденоматозные клетки.

За последние годы Сёдерстрём (1952) сделал сообщение о проведенных им пункциях щитовидной железы без местного обезболивания. Мазок окрашивается по Мей—Грюнвальд—Гимза. Из 100 проведенных пункций только в 8 случаях ему не удалось получить годный для исследования материал. Еще в 15 случаях в мазке не содержалось достаточно клеточных элементов. На основании проведенных им исследований автор охарактеризовал различные типы клеток, среди них т. н. гранулоциты щитовидной железы, якобы характерные для коллоидного зоба.

Значение биопсии щитовидной железы состоит в том, что с ее помощью можно поставить ранний диагноз рака щитовидной железы. Несмотря на общепринятое положение о том, что изолированный зоб щитовидной железы подлежит оперативному удалению, все же, если зоб дает мало клинических проявлений, оперативное вмешательство может затянуться. И как раз патология карциномы щитовидной железы учит, как незаметно может прорваться аденома и кровяные или лимфатические сосуды или в капсулу щитовидной железы тогда, когда гистологическая картина еще ничем не отличается от картин типичных ацинусов щитовидной железы. Ранний диагноз может спасти жизнь больного. Ценность биопсии возрастает, если иметь в виду, что диагноз карциномы щитовидной железы в настоящее время опирается исключительно на данные морфологического изучения. В большинстве случаев карциномы щитовидной железы сопровождаются картиной эвтиреоза, так что ни основной обмен, ни йодопротеины, ни радиоактивный йод не помогают нам в постановке диагноза.

Аденомы с наклонностью к распространению вряд ли распознаются при биопсии. Они составляют, однако, только 24,6% злокачественных опухолей щитовидной железы (Meissner и сотр., 1948; Уилльямс, 1950). В остальных случаях биопсия может помочь в ранней диагностике. На вскрытии частота карциномы щитовидной железы составляет 1% в областях эндемического зоба; если принять во внимание только случаи вскрытий с наличием зоба, то этот процент увеличивается до 2,3 и трудно недооценить значение биопсии.

Кроме случаев ракового поражения щитовидной железы, биопсия играет роль и в дифференциальной диагностике более редко встречающихся тиреоидитов, где оперативное вмешательство противопоказано, как, например, зоб Риделя и Хашимото.

Литература

- Andrews, D. L., Simple Test for Hormone Deficiency in Male. J. Clin. Endocrinol. 6, 516 (1946).
Achebach, W.—Ernst, W., Beitrag zur Problematik des Klinefelter-Syndroms. Klin. Wschr. 35, 380 (1957).
Armstrong, C. N.—Gray, J. E.—Racer, R.—Thompson, R. B., A Case of True Hermaphroditismus. Brit. Med. J. II. 605 (1957).
Barr, M. L.—Bertram, E. G., A Morphological Distinction between Neurones of the Male and Female, and the Behavior of the Nucleolar Satellites during Accelerated Nucleoprotein Synthesis. Nature 163, 676 (1949).
Bergental, D. M.—Scott, W. W., Studies on Hyaluronidase. J. amer. med. Ass. 137, 1507 (1948).
Bishop, P. M. F., Endocrine Aspects of Infertility in Men. J. amer. Ass. 153, 534 (1953).
Boeri, E., L'acido ialuronico e la sua depolimerizzazione in biologia. Acta. Med. Ital. 6, 9 (1951).
Bradbury, J. T.—Bunge, R. G.—Boccabella, R. A., Chromatin Test in Klinefelter's Syndrome. J. Clin. Endocr. Metab. 16, 689 (1956).

- Canadell Vidal, J. M.—Barcelo Torrent, P., Hialuronidasa y sistema endocrino; acción de la hialuronidasa en la rata suprarrenalectomizada. — An. med. Barcelona 38, 172 (1951).
- Carpentier, P. J.—Stolte, L. A. M.—Visschers, G. P., Sexing Nuclei. Lancet 2, 874 (1955).
- Castillo Dell, B.—Trabucco, A.—De La Balze, F. A., Syndrome Produced by Absence of the Germinal Epithelium without Impairment of the Sertoli or Leydig Cells. J. Clin. Endocrinol. 7, 493 (1947).
- Charny, C. W., Testicular Biopsy, its Value in Male Sterility JAMA 715, 1429 (1940).
- Davison, W. M.—Smith, D. R., A Morphological Sex Difference in the Polymorphonuclear Leucocytes. Brit. Med. J. 2, 6 (1954).
- Davis, M. E.—Fugo, N. W., The Cause of Physiologic Basal Temperature Changes in Women. J. Clin. Endocrinol. 8, 550 (1948).
- Delaunay, A.—Voisin, G., Les hyaluronidases et leur importance en biologie et en médecine. Presse méd. 58, 79 (1950).
- Dunlap, C. E., Effect of Roentgen Rays and Exposure to Radium on Fertility. Human Fertil. 12, 33 (1947).
- Engle, E. T., Testis Biopsy in Infertility. J. Urol. 57, 789 (1947).
- Engel, E. T., Atypical Cytology in Testis Biopsies. J. Urol. 62, 649 (1949).
- Farris, G. J., Discussion on the Enzyme Hyaluronidase. Tr. Ann. Soc. Study of Sterility 112 (1947).
- Fekete, E.—Duran-Reynals, F., Hyaluronidase Infertilization of Mammalian Ova. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 52, 119 (1943).
- Gemzell, C. A.—Li, C. H., Estimation of Growth Hormone Content in a Single Human Pituitary. J. Clin. Endocr. Metab. 18, 149 (1958).
- Gibian, H., Chemie, biologische Bedeutung und klinische Anwendung der Hyaluronidase. Angewandte Chemie 53, 5 (1951).
- Graham, M. A.—Barr, M. L., Sex Difference in Morphology of Metabolic Nuclei in Somatic Cells of Cat. Anat. Record. 112, 709 (1952).
- Hakanson, E. J.—Glick, D., Mucolytic Enzyme Systems, Inhibition of Hyaluronidase by Human Blood Serum during Normal Menstrual Cycle Pregnancy. J. Clin. Investigation 28, 713 (1949).
- Harnack, G. A.—Strietzel, H. N., Die Altersabhängigkeit der geschlechtsbedingten Leukozytenmerkmale. Klin. Wschr. 34, 401 (1956).
- Heinlein, H., Die Bedeutung der Hyaluronidase in der Biologie und Pathologie. Zentralbl. allg. Path. 85, 339 (1949).
- Heller, C. G.—Nelson, W. O., Hyalinization of Seminiferous Tubulus Associated with Normal of Failing Leydig-Cell Function; Discussion of Relationship to Eunuchoidism, Gynecomastia, Elevated Gonadotrophins, Depressed 17-Ketosteroids and Estrogens. J. Clin. Endocrinol. 5, 1 (1945a).
- Heller, C. G.—Nelson, W. O., Hyalinization of Seminiferous Tubules and Chumping of Leydig-Cells; Notes on Treatment of Clinical Syndrome with Testosterone Propionate, Methyl Testosterone and Testosterone Pellets. J. Clin. Endocrinol. 5, 27 (1945b).
- Hemphill, R. E.—Reiss, M.—Taylor, A. L., Study of Hystology of Testis in Schizophrenia and Other Mental Disorders, J. Ment. Science 90, 681 (1944).
- Henstell, H. H.—Freedman, R. J., Variations in Antihyaluronidase Titre of Normal Human Serum with Age and Sex. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med. 76, 238 (1951).
- Herrel, W. E.—Broders, A. C., Histological Studies of Endometrium during Various Phases of Menstrual Cycle. Surg. Gynec. and Obstet. 61, 751 (1935).
- Hotchkiss, R. S.—Brunner, E. K.—Grenley, P., Semen Analysis of 200 Fertile Men. Amer. J. med. Sci. 196, 362 (1938).
- Hotchkiss, R. S., Fertility in Men; a Clinical Study of the Causes Diagnosis and Treatment of Impaired Fertility in Men. Pippincott, Philadelphia 1944.
- Hotchkiss, R. S., Current Concepts of Fertility in Male. Bull. New York. Acad. Med. 23, 533 (1947).
- Howard, R. P.—Sniffen, R. C.—Simmons, F. A.—Albright, F., Testicular Deficiency; a Clinical and Pathological Study. J. Clin. Endocrinol. 10, 121 (1950).
- Huhner, M., Sterility in the Male and Female and its Treatment. New York 1913.
- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., Clinical Endocrinology. J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1953.
- Jackson, W. P. U.—Saphiro, B. G.—Vys, C. J.—Hoffenberg, R., Female Chromatin in Male Eunuchoid. Lancet I. 969 (1956).
- Joel, C. A., Hyaluronidase, a General Review. Tr. Am. Soc. Study of Sterility 91—93 (1947).
- Kaplan, J. I., Effects of Roentgen Irradiation on Germ in Relation to Infertility. Fertil. and Steril. 1, 123 (1950).

- Klinefelter, H. F. jun. — Reifenstein, E. C. jun. — Albright, F., Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. *J. Clin. Endocrinol.* 2, 615 (1942).
- Klinger, H. P., Zytologische Geschlechtsdiagnose. Ciba-Symposium 5, 18 (1957).
- Kosakow, W., Abweichende Ergebnisse bei der Geschlechtsbestimmung an Leukocyten und Mundepithel-Kernen. *Klin. Wschr.* 35, 75 (1957).
- Kosakow, W. — Glörfeld, M. — Hellmann, V. E., Die Bestimmung des chromosomalen Geschlechts aus dem Mundschleimhautabstrich (Mundepithel Test). *Klin. Wschr.* 35, 826 (1957).
- Kosakow, W. — Schönenberg, H., Hämatologische Geschlechtsbestimmung bei Gonadogenesie. *Klin. Wschr.* 34, 53 (1956).
- Kotz, J. — Parker, E., Clinical Interpretation of Endometrial Biopsy; Report of 300 Cases. *Endocrinology* 24, 447 (1939).
- Kotz, J. — Parker, E., Endometrial Patterns Dysmenorrhoea. *Am. J. Obst. and Gynec.* 37, 116 (1939).
- Kreuger, W. — Dihlmann, W., Über das Verhalten geschlechtsspezifischer Kernhänge nach Kastration. *Klin. Wschr.* 35, 1047 (1957).
- Kurzrok, R. — Leonard, S. L. — Conrad, H., Role of Hyaluronidase in Human Infertility. *Am. J. Med.* 1, 491 (1946).
- Landau, R. L. — Longhead, R., Seminal Fructose Concentration as an Index of Androgenic Activity in Man. *J. Clin. Endocr.* 11, 1411 (1951).
- Lane-Roberts, C. L. — Sharman, A. — Walther, K. — Wiesner, B. P., Sterility and Impaired Fertility. P. B. Hooper, New York 1939.
- Leonard, S. L. — Kurzrok, R., A Study of Hyaluronidase. Effects of the Follicle Cells of Ovulated Rat Ova. *Endocrinology* 37, 171 (1945).
- Leroy, G. V., The Medical Sequels of the Atomic Bomb Explosion. *J. Amer. Ass.* 134, 1143 (1947).
- Lloyd, O. C., The Endometrial Biopsy. Chapter XXXVI. Recent Advances in Clinical Pathology. 379, J. and A. Churchill Ltd., London 1947.
- Lupatkin, M. — Prader, A., Welches ist die einfachste Methode zur Bestimmung des chromosomalen Geschlechtes? *Schweiz. Med. Wschr.* 86, 928 (1956).
- Mann, T., Fructose and Fructolysis in Semen in Relation to Fertility. *Lancet* 446 (1948).
- May, E. — Netter, A. — Bloch-Michel, H., La ponction biopsie du corps thyroïde. *Semaine hôp.* 27, 2009 (Paris 1951).
- Marberger, E. — Nelson, W. O., Geschlechtsbestimmung in der menschlichen Haut. *Beitr. klin. Chir.* 1, 190 (1955).
- Marberger, E. — Nelson, W. O., Geschlechtsbestimmung am Zellkern bei geschlechtlichen Anomalien mit besonderer Berücksichtigung des Klinefelter's Syndromes. *Endokrinologie* 35, 9 (1957).
- Marberger, E. — Boccabella, R. A. — Nelson, W. O., Oral Smears as Method of Chromosomal Sex Detection. *Proc. Soc. Exper. Biol. (N. Y.)* 89, 488 (1955).
- McCullagh, D. R. — Walsh, E. L., Further Studies Concerning Testicular Function. *Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.* 31, 678 (1934).
- Megill, H. — Robertson, E. M., Observations on Sperm Count and Hyaluronidase Content of Human Semen. *Tr. Am. Soc. Study of Sterility* 69 — 97 (1947).
- Meissner, W. A. — Lahey, F. H., Cancer of the Thyroid in a Thyroid Clinic. *J. Clin. Endocrinol.* 8, 749 (1948).
- Michelson, L. — Haman, J. O. — Koets, P., Study of Hyaluronidase in Semen of Husband in Infertile Marriages. *J. Urol.* 61, 799 (1949).
- Molnár, D., A petefészek működésének ellenőrzése és a korai terhességi diagnózis a cervicalis nyákkenet alapján (Контроль работы яичников и ранняя диагностика беременности на основании изучения мазка цервикальной слизи). *Nőgy. Lapja* 78, 361 (1955).
- Moore, K. L. — Graham, M. A. — Barr, M. L., The Detection of Chromosomal Sex in Hermaphrodites from a Skin Biopsy. *Surg. Gynec. Obstet.* 96, 641 (1953).
- Moore, K. L. — Barr, M. L., Smears from the Oral Mucosa in the Detection of Chromosomal Sex. *Lancet* 2, 57 (1955).
- Moricard, R., A propos des corrélation hypophyso-génitales et des effets provoqués par l'hyaluronidase. *Rev. du rhum.* 16, 445 (1949).
- Nelson, W. O. — Heller, C. C., Hyalinisation of Seminiferous Tubules associated with Normal of Failing Leydig-Cell Function; Microscopic Picture in Testis and Associated Changes in Breast. *J. Clin. Endocrinol.* 5, 13 (1945).
- Nodine, J. H. — Perloff, W. H., Improved Turbidimetric Method for Quantitative Determination of Hyaluronidase in Human Seminal Fluid. *Fertil. and Steril.* 1, 66 (1950).

- Nowakowski, H. — Schirrens, Spermioplasmofructose und Leydigzellenfunktion beim Manne. Klin. Wschr. 34, 19 (1956).
- Papanicolaou, G. N., Some Characteristic Changes in the Consistency of the Uterine Secretion. Anat. Record. 91, 293 (1954).
- Papanicolaou, G. N., General Survey of Vaginal Smear and its Use in Research and Diagnosis. Am. J. Obst. Gynec. 51, 316 (1946).
- Perrin, E. V. — Benirschke, K., Somatic Sex of Anencephalic Infants. J. Clin. Endocr. Metab. 18, 327 (1958).
- Plunkett, R. — Barr, L. M., Testicular Dysgenesis Affecting the Seminiferous Tubules Principally with Chromatin Positive Nuclei. Lancet II, 953 (1956).
- Polani, P. E. — Hunter, W. F. — Lennox, B., Chromosomal Sex in Turner's Syndrome with Coarctation of the Aorta. Lancet II, 120 (1954).
- Pollák, O. J., Terminology of Sperm. Pathology. Urol. and cutan. Rev. 52, 592 (1948).
- Pollák, O. J. — Joel, K., Sperm Examination According to Present State of Research. J. amer. med. Ass. 113, 395 (1939).
- Raboch, J. — Hradec, E., Die quantitative fructose Bestimmung im menschlichen Ejakulat. Endokrinologie 31, 171 (1954).
- Rock, J. — Menkin, M. P., In vitro Fertilisation and Cleavage of Human Ovarian Eggs. Science 100, 105 (1944).
- Riis, P. — Johnsen, S. G. — Mosbech, J., Nuclear Sex in Klinefelter's Syndrome. Lancet I, 962 (1956).
- Rydberg, E., цит.: Zilai, Z. — Flam, T., Orv. Hetilap 98, 621 (1957).
- Sargent, J. W. — Mc Donald, J. R., A Method for the Quantitative Estimate of Leydig-Cells in the Human Testis. Proc. Staff. Meet. Mayo Clin. 23, 249 (1948).
- Segal, S. J. — Nelson, W. O., Developmental Aspects of Human Hermaphroditism. The Significance of Sex Chromatin Patterns. J. Clin. Endocr. Metab. 17, 676 (1957).
- Segaloff, A., Testicular Dysfunction Diagnosis and Treatment. Am. Pract. 1, 15 (1946).
- Sherber, S. A. — Birnberg, C. H. — Kurzrock, R., Viscosimetric Determination of Hyaluronidase Content of Spermatozoa. Endocrinology 42, 20 (1948).
- Shorr, E., New Technic for Staining Vaginal Snears, Single Differential Stain. Science 94, 545 (1941).
- Simmons, F. A., Clinical Interpretation of Semen Analysis. Conference on Diagnosis Infertility. 16—30, Springfield, III. Thomas (1946).
- Söderström, N., Puncture of Goiters for Aspiration Biopsy. A Preliminary Report. Acta Med. Scand. 144, 237 (1952).
- Sun, L. G. — Rakoff, A. E., Evaluation of the Peripheral Blood Smear Test, the Detection of Chromosomal Sex in the Human. J. Clin. Endocr. Metab. 16, 55 (1956).
- Swyer, G. I. M., Hyaluronidase Content of Semen. Biochem. J. 41, 409 (1947).
- Szántó, L. — Fodor, I., A pajzsmirigy-betegségek biopsiás diagnosztikája (Диагностика заболеваний щитовидной железы при помощи биопсии). Orv. Hetilap 98, 1238 (1957).
- Tyler, E. T. — Singher, H. O., Male Infertility, Status of Treatment, Prevention and Current Research. J. Amer. med. Ass. 160, 9 (1956).
- Wachtel, E., The Analysis of the Semen. Chapter XXX. 304—315. Recent Advances in Clinical Pathology. J. and A. Churchill Ltd., London 1947.
- Werthessen, N. T. — Berman, S. — Greenberg, B. E. — Gargill, S. L., Technique for the Assay Hyaluronidase in Human Semen and its Correlation with Sperm Concentration. J. Urol. 54, 565 (1945).
- Wiesner, B. P., The Testicular Biopsy. Recent Advances 1947. Chapter 35, 371.
- Williams, R. H., Textbook of Endocrinology, Chapter 3. 151, W. B. Saunders Company, Philadelphia, London 1950.
- Wilson, L. — Aranson, W., Assay of Hyaluronidase in Human Semen. Fertil. and Steril. 1, 254 (1950).
- Young, W. C., Study of Function of Epididymis: its Attainment of Full Spermatozoon Maturity Attributable to some Specific Action of the Epididymal Secretion. J. Morphol. 47, 479 (1929).
- Zilai, Z. — Flam, T., Cervicalis nyákkenet mint leggyorsabb terhességi reakció (Мазок цервикальной слизи, как простейший способ диагностики беременности). Orv. Hetilap 98, 621 (1957).
- Zondek, B. — Bromberg, Y. M. — Polishuk, Z., Constant Oligospermia and Perioicid Oligospermia. Am. J. Clin. Path. 18, 874 (1948).

ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ В НЕВРОЭНДОКРИНОЛОГИИ

Невроэндокринное равновесие регулируется под управлением коры головного мозга, в первую очередь гипоталамусом. Передняя часть гипоталамуса посылает парасимпатические импульсы к задней доле гипофиза. Задняя и боковая часть гипоталамуса вырабатывает главным образом симпатические импульсы и иннервирует, в первую очередь, переднюю долю гипофиза. Эти два импульса соответствуют возбуждению, проведенному по холинергическим и адренергическим волокнам вегетативной нервной системы, поэтому принцип двойной иннервации, действующий в отношении желез и висцеральных органов, имеет значение и в отношении центральной эндокринной железы, гипофиза.

В поддержании невроэндокринного равновесия, опирающегося на единое действие различных факторов, гармоничная работа гипоталамуса, вырабатывающего и парасимпатические, и симпатические импульсы, является решающе важной. Гомеостаз организма обеспечивается с различных сторон, и это проявляется (в особенно сложной форме) на примере вегетативной функции гипоталамуса. Под влиянием согревания передней части гипоталамуса активируется механизм отдачи тепла, в результате чего снижается температура подопытного животного (парасимпатическое действие). Под влиянием фарадизации боковых полей гипоталамуса усиливается выработка тепла (симпатическое действие). В то время как повреждение переднего гипоталамуса вызывает гипертермию из-за потери способности теплоотдачи, то деструкция медиальной части заднего гипоталамуса влечет за собой гипотермию на почве невозможности теплорегуляции в отношении холода. Итак, причиной повышения температуры может быть, с одной стороны, повреждение передней «парасимпатической» части гипоталамуса, с другой стороны — возбуждение задней, «симпатической» части его. Понижение же температуры возникает либо на почве возбуждения «парасимпатической» части гипоталамуса, либо в результате повреждения «симпатической» части.

Итак, применением парасимпатикомиметических или симпатикомиметических средств мы получаем возможность провести локализационную дифференцировку того, с какой именно частью гипоталамуса связано определенное вегетативное расстройство и является ли оно состоянием возбуждения или торможения (повреждения). Если температура понижается под влиянием гинергена, то ясно, что повышение температуры было вызвано возбуждением симпатической нервной системы, местом возникновения которого, при прочих сопутствующих симптомах, может быть боковое поле гипоталамуса. Если понижение температуры наступает под влиянием пилокарпина, то естественно, что оно было вызвано повреждением части гипоталамуса, несущей парасимпатическую функцию.

Парасимпатикомиметические или симпатикомиметические средства могут быть по-разному применены в невроэндокринной диагностике. Гиперфункция щитовидной железы характеризуется *вегетативной амфотонией* (Даниелополу, 1943): тахикардия, например, указывает на повышенный тонус симпатического, а склонность к поносам отражает повышенный тонус парасимпатической системы. Оба эти признака имеют корковое происхождение, что подтверждается благоприятным действием корковых успокаивающих средств (бром). Амфотония, однако, отнюдь не означает, что повышенный тонус является одинаковым по силе у этих двух вегетативных систем. При гипертиреозах, как правило, доминируют признаки повышения симпатического тонуса. Мозговой слой надпочечников, имеющий холинергическую иннервацию, представляет собой адренергическую функцию, и поэтому его гиперфункция указывает на перевес симпатической системы.

Под влиянием действия инсулина возникают признаки, соответствующие возбуждению вагуса, т. е. повышению тонуса парасимпатической системы. Внутричерепные опухоли, повышающие внутричерепное давление, гидроцефалия тоже сопровождаются ваготонией.

Признаки преобладания симпатического тонуса, естественно, усиливаются после дачи адреналина и ослабевают под влиянием действия средств, парализующих работу симпатической системы (например, гинерген). С другой стороны, признаки ваготонии ухудшаются под влиянием пилокарпина (возбуждающего парасимпатическую систему) и улучшаются после дачи атропина (парализующего парасимпатическую систему). Аллергические состояния, сопровождаемые, как известно, ваготонией, улучшаются под влиянием средств, парализующих парасимпатическую систему (атропин), но улучшаются при усилении симпатического тонуса (адреналин).

Для исследования симпатического или парасимпатического тонуса обычно рекомендуется проведение следующих проб: проба с адреналином и т. н. пробы на настоящую чувствительность к адреналину по Чепану (1924), пробы с атропином, гинергеном и ацетилхолином.

ИССЛЕДОВАНИЕ ПСИХИКИ И МЕНТАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ БОЛЬНЫХ

Человек по-разному реагирует на импульсы, поступающие в кору головного мозга из окружающего мира или собственного организма: они воспринимаются им, остаются у него в памяти, связываются между собой, и из простых или более сложных рефлексов вступают в действие механизмы, позволяющие наиболее выгодное приспособление к условиям внешней и внутренней среды. Такая деятельность является совокупностью множества подробностей, и импульсы, идущие то нервным, то гуморальным путем, организуются корой головного мозга в целесообразную реакцию, необходимую для поддержания жизни организма. *Эти реакции до известной степени зависят от врожденных условий, но их исход решается главным образом раздражениями, происходящими из окружающего мира или самого организма.* Носителями такого решающего влияния, кроме нервных элементов, являются различные гуморальные вещества организма, прежде всего гормоны. Взаимодействие этих двух систем формирует внешний облик и нервную деятельность, умственную и неразрывно связанную с ней рефлекторную деятельность человека. Опыт показывает, что внешний облик и нервная деятельность, способ реагировать на внешние раздражения у одной группы людей — одинаковы, у другой группы — различны, без того, чтобы у людей этой группы внешний облик, нервная деятельность, способ реагировать являлись патологически измененными.

Когда в главе об антропометрии мы характеризовали различные типы людей, мы обратили внимание на то, что эти типы определяются не только внешним обликом, но и множеством ментальных признаков, связанных с нервной и эндокринной деятельностью. Для человека среднего типа характерны определенный внешний облик и невроэндокринная деятельность, и если они гармонируют, мы говорим, что человек здоров. В отличие от такого среднего типа, имеются различные типы (биотипы), стоящие где-то на грани здоровья и болезни. И действительно, если хорошо приглядеться, можно найти много сходных черт с некоторыми классическими или «развернутыми» эндокринными заболеваниями. Переход от различных биотипов к стертым формам некоторых эндокринных заболеваний является даже как будто незаметным. Биотип — это еще не больной, но может стать им при определен-

ных внешних условиях. Знать их необходимо по двум причинам: 1. мы не будем искать болезнь там, где ее на самом деле нет; 2. распознавание биотипов является одним из важнейших средств эндокринной профилактической работы. Такие люди, стоящие на грани стертой формы какого-нибудь заболевания, могут никогда не болеть им, если они живут в нормальных условиях. Обеспечение таких условий жизни является одной из наиболее важных задач невроэндокринной профилактики.

Антропометрия является только одним способом, помогающим распознавать эти биотипы. Выявление характерных умственных признаков определенного типа может идти несколькими путями. Осмотр является одним из этих путей. Конечно, наиболее важным путем следует признать анамнез и особенно одну из его форм: типологический анамнез, направленный на выяснение мельчайших подробностей внешних факторов, которые могли оказать влияние на развитие жизни данного лица и на способ реагирования на эти воздействия. Из мозаики типологического анамнеза эндокринолог может построить себе типологическую характеристику больного.

В бухарестском Эндокринологическом институте им. Пархона и Неврологическом институте им. Павлова составляют типологический анамнез каждого больного (Мильку, 1953; Крейндлер, 1953), включающий в себя семейные обстоятельства, ранний детский возраст, школьный возраст, поведение больного в «самостоятельной» жизни, половую жизнь и сновидения больного. На основании полученных анамнестических данных составляется типологическая характеристика больного, где учитывается тип больного: «сильный» или «слабый», далее, торможение и подвижность собственной силы и слабости, а также особенности засыпания и пробуждения.

С целью оценки психо-ментальных и двигательных реакций, иначе нервной деятельности больных, прежде всего мы интересуемся следующими вопросами: когда начались первые проявления умственной жизни; рано или поздно (распознавание предметов, когда встал на ноги, когда начал ходить, говорить). Когда была обнаружена умственная отсталость? В чем она проявлялась? Ответы на такие вопросы дают нам сведения относительно работы щитовидной железы. Как больной приобщился к условиям коллективной жизни (детский сад, школа)? У детей, больных адипозогенитальной дистрофией, очень рано проявляется антисоциальное поведение. Дети с повреждением гипоталамуса обычно сварливы, непрямолинейны. Некоторые не придают значения школьной успеваемости, но с таким взглядом мы согласиться не можем. Школьные отметки, по нашему мнению, ошибаются не больше, чем больничное отделение. Отметки и вообще школьная успеваемость могут очень многое рассказать об умственной способности, интересах, поведении и т. п. больного. При собирании психо-ментального анамнеза обязательно надо расспросить больного о его близких и друзьях. О возбужденном или спокойном поведении большей частью и спрашивать не приходится. Психомоторное беспокойство больных базедовой болезнью или вялые движения больного микседемой о многом расскажут еще до первого вопроса.

Взрослым больным следует задавать такие вопросы, которые позволяют судить о том, активен или пассивен больной в своих поступках. Пассивность встречается при гипотиреозах и иногда при гипогонадизме. Повышенная активность наблюдается в связи с деятельностью следующих трех желез: аденогипофиза, коры надпочечников и щитовидной железы. Тонкости такой повышенной активности, по мнению *Кавадиаса*, неодинаковы при гиперфункции этих трех желез; «гипопитуитарный тип» активности у лиц, еще не

больных, является целеустремленным. При слабо выраженном гиперкортикализме активность является насильственной, а при гипертиреозах — беспокойной, рассеянной.

Еще раз подчеркиваем, что *нет отдельной «эндокринной» психики*. Школа Блёрса говорит не о каком-нибудь специфическом психосиндроме в связи с эндокринными заболеваниями. Умственные реакции формируются множеством различных факторов, и эндокринная система является лишь одним из них. *Решающим фактором всегда является кора головного мозга, но оттенок определяется эндокринной системой.* Взаимоотношения еще далеко не раскрыты, но они существуют.

Изменения психо-ментального характера встречаются при отдельных невроэндокринных заболеваниях.

Заболевания гипоталамуса часто сопровождаются различными психозами (маниакально-депрессивный психоз, шизофрения), слабоумием и преобладанием инстинктивных реакций над интеллектуальными (Алперс, 1939, 1940; Хеймекер и сотр., 1940а, в; Кеннеди, 1939, 1940). В настоящее время под нашим наблюдением находится больной адипозогенитальной дистрофией типа «мальчика-апаша», возникшей после перенесенного диэнцефалита.

Из гипофизарных заболеваний часто встречается патологическая раздражительность при акромегалии. Некоторые больные акромегалией бывают ворчливыми, другие притупленными и безразличными ко всему. Нередко наблюдается психоз. Сейлер (1953) обнаружил много шизофреников среди членов одной акромегалоидной семьи. Подобные расстройства умственной способности встречаются при гигантизме. Среди гипофизарных гигантов довольно много слабоумных. У больных с болезнью Кушинга рано наступает ослабление умственной способности и способности образовать условные рефлексы (Дображанская, 1953). Они подавлены и склонны к самоубийству (Костелло, 1936; Парди, 1937; Харкстал и сотр., 1953). Интеллект страдающих болезнью Симмондса долго остается без изменений. В разгаре болезни ограничивается круг их интересов, они теряют инициативу. Больные часто меланхоличны, у них нередко возникает психоз.

Больные гипертиреозом обычно подвижны, говорят скороговоркой. Их беспокойство, большие перемены настроения могут перейти в депрессивное состояние. Нередки психозы. При токсической аденоме, перед смертью, больные чаще спокойны, безразличны.

Чем раньше начинается гипотиреоз, тем более тяжелыми ментальными дефектами он сопровождается. Здесь можно встретить все переходные формы — от тупоумия до идиотизма (Уилкинс, 1938; Браун и сотр., 1939; Брух и сотр., 1944). Эти больные почти не отвечают на внешние раздражения, вывести их из состояния тупого покоя невозможно, они сонливы. При микседеме взрослых наблюдается замедленное мышление и замедленность движений. Иногда больные сами замечают ограниченность своих интересов. Память ухудшается, они становятся сонливыми. Часто наблюдаются галлюцинации, мания преследования. Нередки маниакально-депрессивные психозы (Ашер, 1949). При «микседематозных психозах», однако, не всегда имеется корреляция между микседемой и психозом (Кинд, 1953).

При гиперпаратиреозах Вольф (1936) отмечает, что слабость, лень являются скорее результатом костных изменений, нежели ментальных расстройств. При остром гиперпаратиреозе (отравление паратгормоном) у больных был отмечен бред (Албрайт и сотр., 1948).

Гипокальцемия при гипопаратиреозах, повышая нервную возбудимость, кроме двигательных реакций вызывает тяжелые изменения психики, угнетенное состояние, маниакальное состояние или другого рода психозы (Эмерсон и сотр., 1941; Грин и сотр., 1941; Мортелл, 1946).

При гиперкортикализме, соответственно интерсексуальности, часто встречаются активные женщины, напоминающие мужчину. Мужские черты часто проявляются в их манере одеваться. Нередко у этих больных встречается гомосексуализм.

Умственная способность больных аддисоновой болезнью долго остается нетронутой. Ранним проявлением изменения психики является раздражительность, поздним проявлением — депрессия, замедленность, апатия, кома. Мейер (1954) причисляет психические проявления аддисоновой болезни к эндокринному психосиндрому и «органическому амнестическому психосиндрому».

Гипергонадизм часто приводит к половым извращениям у обоих полов.

Гипогонадизм у мужчин во многом отражается на психике больного, не затрагивая его интеллект. Евнухи нередко играли видную роль в истории. Лица, страдающие гипогонадизмом до наступления половой зрелости, обычно замкнуты, чувствительны, стыдливы и капризны. Чрезмерная компенсация своих недостатков часто проявляется в антисоциальном, жестоком поведении в отношении окружающих (драчливы, мучители животных). Чем позже произведена кастрация, тем меньше наблюдается психических дефектов. Т. н. «поздние» евнухи часто боязливы и склонны к депрессивным настроениям. При синдроме Клинефельтера были отмечены нарушения интеллекта, аффективности и инстинктивной жизни (Цюблин, 1953).

При евнухоидизме у женщин психические изменения встречаются редко. У кастрированных в половозрелом возрасте, однако, могут наблюдаться тяжелые изменения психики, сходные с климактерическими расстройствами, наступающими при физиологических обстоятельствах. Нередко встречаются меланхолия и склонность к самоубийству.

Сахарный диабет сопровождается изменением психики только при осложнениях (артеросклероз мозговых сосудов, кома). К более тяжелым расстройствам психики приводит гиперинсулинизм. При приступе гипогликемии больные иногда напоминают пьяных, и это состояние может завершаться комой. Больные, страдающие продолжительной гипогликемией (инсулинома), постепенно становятся апатичными. Часто наблюдается маниакальное состояние, галлюцинации, бред и дезориентация.

ЗНАЧЕНИЕ ДАННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ РАЗЛИЧНЫХ ВРАЧЕЙ-СПЕЦИАЛИСТОВ В НЕВРОЭНДОКРИННОЙ ДИАГНОСТИКЕ

Невроэндокринология опирается на многие отрасли медицины и поэтому пользуется помощью других специальностей отчасти при постановке диагноза, отчасти при невозможности применения лечебных средств эндокринолога-терапевта.

В чем заключается помощь специалистов невроэндокринологу? Прежде чем ответить на этот вопрос, надо сказать, что эта помощь является взаимной. Имеются заболевания «неэндокринного» характера, но имеющие безусловно эндокринное отношение. Угри считаются бесспорно кожным заболеванием. Больные обращаются к дерматологу, а может быть, созда-

ются такие обстоятельства, что лечит их эндокринолог поправкой гипотиреоза. Харкстал в своей монографии от 1953 года пишет о гнездовой плешивости: «этиология неизвестна, эндокринное отношение не обнаружено». Единичные данные литературы и наши собственные наблюдения говорят в пользу пониженной работы передней доли гипофиза, и мы считаем весьма вероятным, что заболевание связано с более высокорасположенными центрами (кора—гипоталамус).

Имеются многочисленные примеры из других областей медицины, указывающие на эндокринное отношение неэндокринных заболеваний. Запор, например, является т. н. внутренней болезнью, но за ним может скрываться гипотиреоз. Почечно-каменная болезнь является заболеванием «урологического характера» до тех пор, пока эндокринолог не обращает внимание на гиперпаратиреоз. Катаракта считается «глазной болезнью», но у молодых больных даже офтальмолог ищет признаки скрытой тетании анализом уровня кальция в крови и, больше того, с помощью зубного врача, с целью нахождения дефектов эмали, характерных для тетании. Чаще и правильнее немедленно направить больного к эндокринологу-терапевту.

Во всех этих случаях другие врачи-специалисты прибегают к помощи эндокринолога.

Уже говорилось, как часто пользуются эндокринологи помощью различных врачей-специалистов для подтверждения диагноза.

Терапевт-эндокринолог ожидает ответа от консультанта на следующие вопросы: 1. Имеется ли у больного тот или иной признак или группа признаков, недоступные для обычного терапевтического физикального обследования? Если таковые имеются, то эндокринолог может связать ими клиническую картину имеющегося эндокринного расстройства. Это, конечно, не всегда удастся, т. к. данное расстройство вовсе может быть неэндокринным по своему происхождению. 2. Эндокринолог часто ждет ответа на вопрос о том, на какой почве возникает отмеченный признак или группа признаков и какова их этиология. Это может иметь особо важное значение с точки зрения лечебных мероприятий. 3. Во многом помогает консультант, проводя специальные исследования для эндокринолога. 4. Эндокринолог часто спрашивается у консультанта относительно намеченного лечебного мероприятия: не имеются ли какие-либо противопоказания. 5. При контроле лечения расстройств менструального цикла и стерильности эндокринолог не может обойтись без помощи гинеколога. 6. Лечение части эндокринных расстройств в настоящее время требует оперативного вмешательства. Этот способ лечения в рамках данной книги не разбирается.

Попытаемся обобщить, чего должен ожидать эндокринолог от отдельных врачей-специалистов.

Значение гинекологического консилиума

В чем заключается помощь гинеколога-консультанта эндокринологу?

1. Эндокринолог прежде всего ждет подтверждения предположительного диагноза как путем выявления гинекологических признаков, так и установлением этиологии.

Эндокринолог интересуется тем, соответствует ли пальпируемый им яичник норме или же он отличается от нее и создает ли впечатление патоло-

гических изменений при пальпации. Трудно пальпировать маленькие яичники, но легко обнаружить патологически увеличенные, и можно сказать, с чем связано такое увеличение: с воспалением или опухолью яичника. Таким образом, гинеколог может дать ценные сведения относительно синдрома Кушинга и в редких случаях может указать и на причину возникновения заболевания в виде арренобластомы яичника. Нормальные данные пальпации не менее ценны, ибо позволяют исключить одну из четырех возможностей, вызывающих вирилизм. При оценке данных надо знать, что ожирение очень затрудняет бимануальное обследование.

Гинеколог дает нам много сведений в отношении матки. При различных формах аменоррей важно знать, не является ли матка маленькой, «инфантильной». При этом легко можно совершить диагностическую ошибку, и поэтому нельзя основываться только на данных пальпации при прогнозе женской стерильности. Трудно сказать, что скрывается за инфантильностью матки! Во всяком случае, *маленькая матка* большей частью указывает на недостаточное функционирование гонадотропин-гонадной системы. Нормальные размеры матки указывают на то, что она в состоянии отвечать на стимуляцию со стороны гонад. Такие пальпаторные данные имеют, в основном, прогностическое значение. *Большая матка* может быть *равномерно увеличена*. Для эндокринолога одинаково важно знать, с чем связано это увеличение: с воспалением или беременностью. *Неравномерное* увеличение матки указывает на наличие опухоли и может стать причиной нерегулярных кровотечений и стерильности. Фибромиомы обычно являются доброкачественными опухолями. Небольшие, расположенные под серозной оболочкой миоматозные узлы не имеют значения, в то время как интрамуральные миоматозные узлы могут закрывать вход в трубу или цервикальный канал. В обоих случаях результатом может быть стерильность. В другом случае расстройство маточного кровообращения и кровоснабжения плаценты может привести к выкидышу или преждевременным родам. Большие неприятности связаны с миоматозными узлами, расположенными под слизистой оболочкой, которые, какими бы маленькими ни были, очень часто вызывают выкидыши. Гинекологические данные часто дают правильное направление намеченному лечению. *Положение матки* также определяется гинекологом. Так как здоровая матка чаще всего находится в положении антефлексии, мы склонны упускать из виду данные положения матки. А это иногда многое дает для постановки диагноза. Изгиб вперед отнюдь не всегда является нормальным положением матки, т. к. *чрезмерное отклонение вперед* говорит в пользу генитальной гипоплазии. *Ретроверсия* матки с расположением шейки вперед затрудняет восхождение сперматозоидов в цервикальный канал. *Фиксированное положение матки* говорит о перенесенном воспалении. В таких случаях мы вправе думать о том, что причина стерильности заключается в закупорке трубы либо на почве сращений, либо благодаря воспалению на поверхности ее. Конечно, это требует доказательств. *Отклонение матки в сторону* возникает из-за воспаления или опухоли яичника или внутри связки. В первом случае матка отклоняется в сторону поражения, в последнем случае отклонение происходит в противоположную сторону. Любое состояние может сопровождаться стерильностью либо по механической, либо по функциональной причине. Гинеколог может обнаружить целый ряд аномалий развития, начиная от отсутствия матки вплоть до двойной матки. Естественно, что менее выраженные формы аномалий также могут иметь значение.

Таким образом, гипоплазия дна матки, определяемая сравнением длины шейки с длиной матки, может иногда привести к стерильности даже и при нормальном цикле. Никогда нельзя забывать, что расстройство сексуальной функции у женщин может возникать не только по гормональной причине, но и по различным другим причинам. Нерегулярное кровотечение может быть результатом эрозии влагалищной части шейки матки, воспаления или полипа, занимающего цервикальное отверстие, но стерильность может быть обусловлена, кроме вышеуказанных причин, и вязкой слизистой пробкой, закупоривающей цервикальный канал.

Аномалии развития влагалища встречаются редко, но при псевдогермафродитизме и во всех тех случаях, где имеются еще какие-либо другие аномалии в организме, мы обязаны думать о такой возможности. Полное отсутствие или атрезия влагалища исключают возможность половой жизни. Двойное влагалище не исключает возможность половой жизни. Двойная матка не обязательно сопровождается бесплодностью. Острые воспаления влагалища путем восходящей инфекции угрожают гонадальной функции.

Изменения вульвы должны быть замечены самим терапевтом-эндокринологом. Нередко можно встретить сопротивление со стороны больных, привыкших к тому, что половые органы обследуются гинекологом. Эндокринолог сам должен судить о величине клитора у больной или заметить, что девственная плева еще не тронута после первого года замужней жизни и, естественно, сам должен сделать заключение о возможности адекватности коры надпочечников или относительно стерильности. Эндокринолог должен приобретать навыки в отношении оценки срамных губ. Надо знать, что у девушки с адипозогенитальной дистрофией большие срамные губы могут быть увеличенными и от отложения жиров, и поэтому о недоразвитии наружных гениталий надо судить на основании малых срамных губ. Эндокринолог должен обнаружить зуд или экзему вульвы и дальше искать признаки сахарного диабета или энтеробиоза. Естественно, что гинекологическое исследование начинается с описания вульвы, но и эндокринолог обязан провести наружное обследование.

2. В диагностике стерильности нельзя обойтись без помощи гинеколога, и его задача *провести специальные диагностические мероприятия*. Причиной стерильности может быть неправильная функция гонад, в результате чего не наступает овуляция и яйцеклетка не может отправляться в сторону матки. О том, совершилась ли овуляция или нет, мы надежно можем убедиться с помощью эндометриальной биопсии. Материал для биоптического исследования гинеколог берет путем *обычного или частичного (в виде полоски) выскабливания*. Причиной стерильности, однако, может быть иногда и механическое препятствие, когда яйцеклетка застревает где-нибудь в трубе, или сперматозоиды не могут продвигаться дальше. Диагноз механического препятствия нуждается в специальных гинекологических диагностических мероприятиях с применением рентгена. Для исследования проходимости трубы пользуются обычно двумя диагностическими способами: 1. *пробой Рубина (1947)* и 2. *гистеросальпингографией*. Имеются строго определенные показания и противопоказания для проведения обеих проб.

Противопоказания являются общими: исследование запрещается проводить в случае воспалительного процесса в малом тазу во избежание переноса

инфекции
духа или
к слезоу
открытые
при вду
когда в
выносимь

Проба
(Рубин, 1
С помощ
причину
большие
для опло
измерять
канал. Н
и трубе:
дит бахро
над ниж
руживает

Урет
собом ди
В отдель
(Глассма
дующим
рентгено
риала, т
чем про
вызвать

В вид
брюшно
трудно
или фиб
он про
нально
нально
матки
рекомен
цессах

3. С
нет ли
Провед
что онс
У боль
искусс
возник
вести
долже
тазу
нии э
больн

инфекции на брюшину и в случае маточного кровотечения. Вдувание воздуха или введение контрастного материала в таких случаях могут привести к следующим опасным осложнениям: 1. к возникновению эмболии через открытые кровеносные сосуды (опасность эмболии значительно снижается при вдувании CO_2 вместо кислорода), 2. к образованию эндометриоза, когда в результате применения давления отрываются кусочки эндометрия, выносимые давлением через трубу и разрастающиеся на брюшине.

Проба Рубина проводится и с диагностической, и с лечебной целью (Рубин, 1947; Бендик, 1947; Бонне, 1947; Нюман, 1947; Вимпфхеймер, 1947). С помощью данной пробы можно установить непроходимость трубы, как причину стерильности. С другой стороны, проба позволяет уничтожить небольшие сращения, и успешное продувание трубы может создать возможность для оплодотворения. Применением соответствующей аппаратуры можно измерять количество и давление CO_2 , проходящего через цервикальный канал. На кимографе можно зарегистрировать изменение давления в матке и трубе: например, перистальтику трубы или тот момент, когда CO_2 переходит бахромки последней. Это, между прочим, определяется и выслушиванием над нижней частью живота или с помощью рентгена, когда на снимке обнаруживается небольшое скопление газа под диафрагмой.

Уретротубография (гистеросальпингография) является очень ценным способом диагностики локализации непроходимости трубы и аномалий развития. В отдельных случаях его проведение может дать и терапевтический эффект (Глассман и сотр., 1949; Кинг и сотр., 1949). Исследование проводится следующим образом: в полость матки вводится 4—5 мл липиодола, и с помощью рентгеновского исследования определяется расположение контрастного материала, т. е. место закупорки просвета. Этот способ является более дорогим, чем проба Рубина и, т. к. препарат содержит в своем составе йод, может вызвать раздражение придатков и брюшины.

В виде исключения можно сделать пневмоперитонеум, если из-за ожирения брюшной стенки невозможно проводить бимануальное исследование или трудно сказать, является ли ощущаемая резистентность опухолью яичника или фибромиомой. Если проведение пневмоперитонеума не противопоказано, он проводится либо трансабдоминально — хирургом, либо трансутеринально — гинекологом. Строго противопоказано проведение трансутеринального пневмоперитонеума при беременности, кровотечении в полости матки и непроходимости трубы. Трансабдоминальное вдувание воздуха не рекомендуется проводить у ослабленных больных, при воспалительных процессах и больших опухолях в тазу.

3. От консультанта-гинеколога мы иногда ждем ответа на вопрос о том, нет ли противопоказаний к проведению намеченного эндокринного лечения. Проведение гормональной терапии может быть противопоказано либо потому, что оно является вредным, либо потому, что оно считается нецелесообразным. У больной цервикальной атрезией, естественно, противопоказано проведение искусственного построения цикла, так как в случае успешного лечения могут возникать гематометра или гематокольпос и, кроме того, это может привести к разрыву, перитониту или внутреннему кровотечению. Гинеколог должен решать, не ухудшаются ли воспалительные процессы в малом тазу кровенаполнением подчревной области, имеющем место при лечении эстрогенами. На основании данных гинекологического обследования больных мы часто имеем возможность решать вопрос о целесообразности

намеченной терапии. Если данные говорят об отсутствии яичника, немыслимо давать препараты гонадотропного гормона.

4. Важная задача выпадает на долю гинеколога *при контроле* лечения *расстройств женского цикла*. В случае гипофизарного гипогонадизма инфантильная матка может развиваться под влиянием дачи гонадотропного гормона, что легко обнаружить гинекологическим исследованием. Такая находка может иметь решающее влияние для дальнейшего лечения и, может быть, прогноза.

Значение неврологического консилиума

Взаимная связь невролога-психиатра с эндокринологом всегда соответствует взаимной, двухсторонней связи, существующей между нервной и эндокринной системами.

1. Эндокринная система иннервируется главным образом гипоталамусом. Деятельность гипоталамуса находится под управлением коры головного мозга, и раздражения идут от коры больших полушарий в сторону подкорковых областей отчасти по известным, отчасти по предполагаемым путям. От коры к гипоталамусу идут, главным образом, тормозные импульсы. Любое нарушение корковой деятельности влечет за собой освобождение гипоталамуса из-под торможения, в результате чего может нарушиться невроэндокринное равновесие. Следовательно, патологические процессы, имеющие место в центральной нервной системе, могут стать причиной возникновения ряда симптомов со стороны эндокринной системы. Больные с жалобами на головные боли на почве воспалительного процесса или опухоли промежуточного мозга часто обращаются к невропатологу. Невропатолог может обратить внимание на ожирение, красно-фиолетовый цвет больных и на гирсутизм у женщин, т. е. на признаки, характерные для болезни Кушинга. В этих случаях желательно, чтобы невропатолог советовался с эндокринологом.

2. При повреждениях центральной нервной системы речь идет не только о нарушении центрифугальной связи или о том, что чрезмерное раздражение некоторых областей нарушает эндокринное равновесие. Эндокринные нарушения, со своей стороны, также могут оказать влияние на центральную нервную систему. Если передняя доля гипофиза в избытке выделяет фолликулостимулирующий гормон, то усиливается выработка эстрогенного гормона в яичниках. А это, отчасти через гипоталамус, тормозит работу базофильных клеток передней доли. Изменение «психики», т. е. деятельности высшей нервной системы у кастрированных животных с давних пор стоит на службе человека. Итак, гормональные нарушения могут быть причиной возникновения психиатрических симптомов, и нарушение работы гипоталамо-гипофизарной системы может сопровождаться и неврологическими признаками.

Во всяком случае *процессы, совершающиеся в области гипофиза* (воспаления, некрозы, опухоли), *дают основные показания к неврологическому консилиуму*, т.к. здесь в небольшой области сконцентрировано множество различных функций. Почти все жизненноважные функции организма представлены на этом небольшом участке мозга весом в 4 г, и поэтому заболевания, свя-

занные с этой областью, обычно клинически очень пестры. В отношении симптоматики различных эндокринных заболеваний следует считать за правило, что чем выше начинается процесс, тем пестрее клиническая картина и тем больше требуется симптомов для постановки диагноза. По поводу более выраженных «периферических признаков» больные часто обращаются к другим специалистам — терапевту, гинекологу, которые направляют больных к эндокринологу. Он ищет уже «параллельные признаки» на более высоком уровне, на уровне нервной системы. А это важно по двум соображениям: 1. Диагноз будет тем надежней, чем из большего числа симптомов он складывается. 2. Эндокринолог должен стремиться к тому, чтобы невроэндокринная диагностика годилась для более тонкого разграничения «надгипофизарных эндокринных заболеваний». В интересах этого желательно часто пользоваться услугами невропатолога-психиатра.

Исходя из вышеизложенного, в первую очередь рассмотрим в главных чертах причины, по поводу которых мы должны обратиться к невропатологу.

1. Прежде всего неврологический консилиум нужен с диагностической точки зрения. Мы сознательно должны искать добавочные неврологические симптомы к поставленному нами эндокринному диагнозу и, далее, выяснить возможное наличие первичного неврологического заболевания.

2. Подтверждение эндокринологического или неврологического диагноза иногда требует проведения специальных исследований с диагностической целью. Желательно, чтобы эти исследования были проведены опытным неврологом. Энцефалографию может делать опытный эндокринолог, но вентрикулографию и ангиографию должен делать невропатолог или нейрохирург.

3. Надо советоваться с невропатологом относительно причины и характера психического расстройства больного.

4. Иногда нужна нам помощь при контроле эндокринного лечения. Особенно касается это, например, лечения гипотиреоза у детей, где невропатолог имеет больше права судить об изменениях умственных признаков у больных после проведения лечения препаратами щитовидной железы.

5. В отношении лечения мы обращаемся за советом к нейрохирургу по поводу эндокринных заболеваний на почве опухоли мозга, или к психиатру, если эндокринное заболевание сопровождается психическими расстройствами и больные нуждаются в соответствующем лечении. Более простые мероприятия психиатрического лечения должны проводиться нами. Лечение сном должно проводиться только в соответствующих стационарах. Лечение шоком или другими специальными формами психиатрического лечения могут быть проведены только при участии и содействии специалиста.

Зная это, мы уже конкретно определяем, когда нам следует обратиться к невропатологу.

Больные невроэндокринными нарушениями чаще других больных жалуются на головные боли. Большинство случаев нарушения менструального цикла сопровождается плохим самочувствием и головными болями. Больные гипертиреозом, гиперадrenaлизмом также жалуются на головные боли, как и больные инсуломой. Головные боли при эндокринных заболеваниях, сопровождающихся повышением кровяного давления, большей частью связаны именно с повышенным давлением. В этих случаях мы можем не пользоваться советами невропатолога. Любая опухоль турецкого седла (или экстра-селлярная) и любой процесс, ограничивающий внутричерепное пространство, рано или поздно приводит к возникновению головных болей. Эти больные,

независимо от эндокринной активности или инактивности опухоли, направляются к эндокринологу, ибо так или иначе эти заболевания приводят к эндокринным нарушениям. И доброкачественные и злокачественные внутричерепные опухоли ухудшают прогноз заболевания и требуют специального хирургического вмешательства, облучения или же применения цитостатических средств.

Так как эти случаи часто встречаются, правильно, если по поводу всех эндокринных больных с жалобами на головные боли мы консультируемся с невропатологом.

Мы считаем за правило думать о возможности тетании в случае судорожных приступов с потерей сознания. Вместе с тем нельзя забывать, что приступы могут быть связаны и с опухолью или джексоновской эпилепсией на почве рубца, или же генуинной эпилепсией. Во всех таких случаях необходимо обращаться к невропатологу. Естественно, что мышечными судорогами и нарушением сознания сопровождаются и другие эндокринные и неврологические заболевания. Чаще всего это гиперинсулинизм, но гипотиреоз и гипадрения тоже иногда сопровождаются судорогами. В связи с последним, мы вспоминаем больного аддисоновой болезнью, у которого введение стрихнина с лечебной целью вызывало конвульсивные судороги по всему телу.

К больным, находящимся в коматозном состоянии, желательно вызвать невропатолога-консультанта. Диагноз диабетической комы обычно не представляет трудностей.

Надо иметь в виду, что эндокринные заболевания не предотвращают апоплексию и некоторые даже способствуют ее возникновению. Как раз сахарный диабет и предрасполагает к возникновению артериосклероза, и кровоизлияние в мозговые желудочки легко спутать с комой у больного сахарным диабетом. Феохромоцитома тоже может сопровождаться повышенным уровнем сахара крови, особенно при гипертоническом приступе, когда легко возникает апоплексия. Опять-таки налицо гипергликемия и потеря сознания, и все же нельзя говорить о диабетической коме. В дифференциальной диагностике коматозных состояний надо думать и о возможности опухоли мозга, менингитов, аневризмы основания мозга. В связи с этими заболеваниями и к больным в бессознательном состоянии надо пригласить невропатолога.

Если какое-нибудь эндокринное заболевание сопровождается лихорадочным состоянием неизвестной причины, надо думать и о возможности центрального расстройства терморегуляции. Поэтому мы обязаны искать совместно с невропатологом другие признаки повреждения гипоталамуса.

Несахарный диабет, являющийся наиболее наглядным примером нарушения водного обмена, может возникать в результате повреждения не только задней доли гипофиза, но и tractus supraopticohypophyseus и nucleus supraopticus. При любом случае несахарного диабета надо искать другие признаки опухоли гипоталамуса или диэнцефалита.

Роль гипоталамуса в жировом обмене доказана многими исследователями. Так как часть случаев адипозогенитальной дистрофии связана с наличием опухоли, консультация с невропатологом вполне обоснована во всех случаях этого заболевания.

Гонадотропная функция, связанная с половой жизнью, находится под контролем гипоталамуса. Это обстоятельство и тесная связь половой жизни с корковой деятельностью вполне оправдывают обращение к невропатологу при

логу при всех случаях фригидности, импотенции, стерильности, менструальных расстройств и раннего климакса.

Опухоли, расположенные внутри турецкого седла, приводят не только к эндокринным нарушениям, но по мере роста они выходят из турецкого седла и ведут себя как экстраселлярные опухоли, сдавливая или разрушая соседние участки мозга или внутричерепные нервы. Сдавление зрительного перекреста отражается на сужении поля зрения в то время, когда давление обонятельного нерва вызывает anosmia. Сужение отверстий у больных акромегалией может стать причиной повреждения черепно-мозговых нервов. Опухоли шишковидного тела, по всей вероятности в результате закрытия водопровода, могут лечь в основу возникновения гидроцефалии, последняя же, сдавливая гипоталамус, приводит к преждевременному половому созреванию (Форстер и сотр., 1933, 1939). Если к вышесказанному прибавить еще, что Федорова и Скворцов (1944) обнаружили нефроз в связи с параселлярной опухолью, исчезнувший после удаления опухоли, тогда ясно, что имеется множество признаков, дающих основание думать об опухоли мозга и требующих тщательного неврологического исследования.

Наличие гумы или туберкулезного бугорка симптоматически рассматривается как опухоль, требующая иногда неврологического консилиума.

Эндокринные заболевания, однако, сопровождаются повреждениями не только центральной нервной системы. Общеизвестно, как часто встречаются невриты при сахарном диабете и беременности. В таких случаях, с целью подтверждения диагноза, мы советуемся с невропатологом.

В вышеизложенном мы говорили о таких случаях, когда нам требовались советы невропатолога. Общие проблемы эндокринологии и неврологии, однако, не ограничиваются дифференциальной диагностикой одних только опухолей, кровоизлияний или воспалений мозга. В картине нарушений эндокринного равновесия количественные гормональные изменения играют существенную роль. Усиленная или, наоборот, пониженная продукция гормонов отражается на работе центральной нервной системы, изменяя не только ее вегетативную функцию, но и психическую, умственную деятельность коры головного мозга, т. е. высшую нервную деятельность. Психомоторное поведение, реактивность, память больных изменяются, мышление ускоряется или замедляется, круг интересов суживается, больные теряют инициативу и постепенно становятся замкнутыми. Человек, до того полноценный член общества, становится антисоциальным в своем поведении. Возникает целый ряд психиатрических проблем, ожидающих разрешения от психиатра. Психиатр располагает такими диагностическими возможностями, которые позволяют установить и характер и степень психических расстройств, и эффективность примененного лечения. Изучение интеллекта и применение т. н. психологических проб дают широкую возможность для психосоматической медицины. Психоанализ является и диагностическим мероприятием и способом лечения при определенных видах неврозов. Но если психосоматическая медицина рассматривает сексуальность как решающий фактор нервной деятельности, она сама толкает себя на безнадежный и безвыходный путь. Высшая нервная деятельность определяется не одной подсознательной функцией, а совокупностью рефлексов и импульсов, действующих через различные гуморальные медиаторы, соединяющие организм с окружающим миром и отдельные части организма между собой.

Обязанность психиатра — заниматься психическими изменениями эндокринных больных. Но он сам должен осознать, что его исследования касаются только поверхности вопроса. Необходимо искать новых путей для изучения сущности высшей нервной деятельности.

В изучении высшей нервной деятельности *электроэнцефалография* и *исследование условных рефлексов* являются наиболее ценными методами. Для широкого применения в эндокринной диагностике в настоящее время эти способы еще не пригодны. Электрофизиологические основы электроэнцефалографии еще далеко не ясны, и к тому же этот способ требует сложного оборудования. Все это затрудняет применение ее в эндокринной диагностике. Методика условных рефлексов очень трудоемкая, требует затраты времени и иногда получаются противоречивые результаты. Применение этого способа с диагностической целью, в основном, затрудняется вышеуказанными обстоятельствами. Эти затруднения все же могут быть устранены, и полученные до сих пор результаты в этом направлении являются обнадеживающими.

Каковы результаты, полученные вышеупомянутыми двумя способами? *Гринкер* (1938, 1939), далее *Гринкер* и сотрудники (1938) и *Хогленд* (1938) доказали, что электроэнцефалограмма, снятая с гипоталамуса в состоянии покоя, является характерной, корковые альфа-волны обнаруживаются в слабовыраженной форме. При повреждении гипоталамуса исчезают волны, характеризующие деятельность гипоталамуса, уступая место корковым волнам. Характерные изменения наблюдаются на ЭЭГ при раздражении гипоталамуса электрическим током. При этом корковый альфа-ритм сменяется гипоталамическим ритмом, синхронным с корковым. Характер, величина и частота волн своеобразно изменяются, и одновременно с этим больные жалуются на чувство стеснения, страха и паники. При изучении акционных токов коры и гипоталамуса под влиянием препаратов, действующих на эти образования, можно доказать существование кортико-гипоталамической взаимосвязи. Было доказано, например, что адреналин, эзерин и метразол являются раздражителями как гипоталамуса, так и коры, а эрготамин действует на гипоталамус как раздражающее и на кору головного мозга как тормозящее средство. Пилокарпин тормозит как кору, так и гипоталамус (*Гринкер*, 1938, 1939; *Гринкер* и сотр. 1938). Очень интересны те работы *Гринкера* (особенно с точки зрения диагностических возможностей), в которых он, вызывая эмоциональное возбуждение у больных, обнаружил такие же изменения на ЭЭГ, как при раздражении гипоталамуса.

Принимая во внимание, что некоторые гормоны, например эстрогенные вещества, действуют на переднюю долю гипофиза через гипоталамус, нетрудно представить, что нарушение гормонального равновесия может отражаться на ЭЭГ таким образом, что позволяет делать диагностические выводы на основании данных ЭЭГ. Например при тетании характерна не только ЭКГ, но и ЭЭГ, поскольку исчезает альфа-ритм в лобной, теменной и затылочной областях и заметно усиливается бета-ритм. После проведенной терапии исчезают эти изменения, но снова появляются под влиянием гипервентиляции (*Одориз* и сотр., 1944; *Таубенхаус* и сотр., 1945; *Мортелл*, 1946).

Различные эндокринные заболевания могут сопровождаться изменениями на ЭЭГ (*Крумп*, 1956). Итак, выраженные биоэлектрические отклонения могут наблюдаться при гипопитуитаризме, гипофизарной микседеме и аддисоновой болезни. При первичной микседеме обычно нет характерных изменений на ЭЭГ.

Теперь рассмотрим, что может нам дать метод условных рефлексов в невроэндокринной диагностике. Школа И. П. Павлова уже давно начала заниматься вопросом гормонального влияния, т. е. влияния гормонального равновесия на высшую нервную деятельность у человека. Часть этих экспериментов проводилась на животных, и поэтому результаты трудно перенести на людей, но были проведены наблюдения и на людях, дающие ценные данные в отношении действия гормонов на центральную нервную систему.

Опыты, в которых сокращающее действие питуитрина на желчный пузырь выпадает под влиянием наркотиков, действующих в области ствола мозга, доказывают, что *питуитрин* проявляет свое влияние через центральную нервную систему. Это же подтверждается клиническим наблюдением, когда питуитрин не вызывает рефлекторного желчеотделения у страдающих болезнью Паркинсона. Адиуретин действует через центральную

нервную систему. Это подтверждается тем, что при введении его в цистерну для торможения диуреза требуется меньше, чем при подкожном или внутривенном введении. Антидиуретическое действие ослабляется под наркозом (паральдегидовым или хлорэтиловым) и после декорткации, а также во время сна и при гипнозе (Генес, 1953). В лаборатории Быкова удалось *выработать условный рефлекс на питуитрин*. Советские исследователи доказали, что условнорефлекторный диурез кроме нервных путей располагает еще и гуморальным путем (Балакшина, 1936).

Многочисленными экспериментами доказано, что центральная нервная система играет существенную роль в проявлении действия других гормонов. Эти опыты имеют значительное теоретическое значение, но с точки зрения диагностики ценными следует считать только работы с условными рефлексам. *Теоретически условные рефлекс могут служить в качестве «биологического теста» для выявления гормонов.* По данным Асратяна, 1 мл питуитрина уменьшает условнорефлекторное слюноотделение у собак, что может служить в качестве биологической пробы так же, как явление торможения диуреза у собак со свищом мочеиспускательного канала. К обоим способам, конечно, предъявлены те же требования, как в случае любой другой биологической пробы.

Офтальмологическое исследование

Нет ни одной части невроэндокринной системы, находящейся вне связи с глазом или образованиями вокруг глаза. Нарушение любой эндокринной функции отражается в изменениях со стороны глаз. *Глаза — это зеркало невроэндокринной системы.*

Разберем связь с офтальмологией. Сетчатка является частью центральной нервной системы. Повреждение ее нерва непосредственно отражается на картине глазного дна. Повышение внутричерепного давления, благодаря анатомическому расположению глаза в глазнице, непосредственно отражается на состоянии глаз, и это легко распознавать в форме застойного соска. Зрительный перекрест располагается над турецким седлом, чуть спереди, в результате чего часто сдавливается опухолью, расположенными спереди или над седлом. Вследствие этого в поле зрения можно выявить различные дефекты.

Возникновение экзофтальма связано с продукцией тиреотропного гормона или, может быть, отдельного «экзофтальмина». При этом надо подчеркнуть, что тиреотропная гиперфункция сама по себе еще не может объяснить возникновение экзофтальма. Анатомическая особенность, кровоснабжение глазницы и увеличение содержания гиалуроновой кислоты в ретроорбитальной ткани — все играет роль в возникновении экзофтальма. Экзофтальм сопровождается и другими симптомами со стороны глаз. Процессы, имеющие место в глазнице, не ограничиваются ретроорбитальной тканью, но, распространяясь на наружные глазные мышцы, затрудняют их сокращение. Глазные симптомы при базедовой болезни отчасти связаны с возбуждением симпатической системы, сопровождающим гипертиреоз. Даже пигментация век может измениться при базедовой болезни, и адинамия при гипертиреозах выражается также в ослаблении конвергенции. Достаточно здесь указать на косоглазие, частые катаракты у атиреотического кретина или на отвислые веки у больных микседемой, на симптом Гертога, чтобы доказать влияние на глаза патологически измененной функции щитовидной железы.

На гипофункцию околощитовидных желез может указать наличие ламеллярной катаракты. Отложение кристаллов кальция в бульбарной конъюнктиве может обратить внимание на гиперпаратиреоз (Уэлш, 1947); ретинопатия почечного происхождения тоже может указать на гиперфункцию околощитовидных желез при вторичном гиперпаратиреозе.

Наиболее ранними признаками тяжелой миастении, связанной с некоторыми опухолями вилочковой железы, могут быть опущение века и диплопия.

Эндокринные заболевания, сопровождающиеся повышением кровяного давления, естественно, сопровождаются и всеми характерными для гипертонии изменениями глазного дна. Гиперфункция коры надпочечников и особенно опухоли, продуцирующие адреналин или норадреналин мозгового слоя, сопровождаются тяжелыми изменениями глазного дна.

Расстройство функции инсулярного аппарата часто влечет за собой изменения со стороны глаз. Часть этих изменений является отражением общих для этого заболевания сосудистых изменений. Сахарный диабет часто осложняется артериосклерозом и невритами: офтальмолог обнаруживает соответствующие этим двум осложнениям изменения и глазного дна, и глаз. При давно существующем сахарном диабете можно обнаружить диабетическую ретинопатию с характерной картиной геморрагии, пролиферации и эксудата. Наблюдается периферический неврит не только седалищного нерва, но и нервов, иннервирующих наружные глазные мышцы. У диабетиков сравнительно часто наблюдается паралич отводящего нерва. Передозировка инсулина может привести к парезу наружных глазных мышц. Связь ретробульбарного неврита с сахарным диабетом еще не выяснена. Кортикальный амавроз может возникать на почве гиперинсулинизма, но чаще всего развивается в связи с диабетическими сосудистыми поражениями. Настоящая диабетическая катаракта, вызываемая у молодых больных полную непрозрачность линзы в течение 1—2 дней, встречается очень редко с тех пор, как инсулин применяется для лечения сахарного диабета.

Изучение взаимосвязи между гонадами и глазом связано в первую очередь с именем *Имре* (1937). По новому пути ведутся работы *Раднот* (1944а, б, с, 1945, 1947, 1949а, б, 1951а, б, 1953), также *Раднот* и *Чиллаг* (1949), доказывающих, что между гонадальной функцией и тонусом глазного яблока связь осуществляется посредством нервной системы. Уменьшение тонуса глазного яблока на одной стороне может указать на отсутствие гонада противоположной стороны.

Почему мы должны обратиться к офтальмологу? Для того, чтобы он помог нам при постановке диагноза и в решении проблем дифференциальной диагностики. Офтальмолог располагает целым рядом диагностических возможностей, предохраняющих нас от диагностических ошибок. Как часто мы говорим о наличии экзофтальма у больного, когда на самом деле у него только лагофтальм или миопия. Офтальмолог может установить правильный диагноз без замедления. Часто мы обращаемся к офтальмологу, чтобы узнать причину заболевания или тяжесть процесса (что лежит в основе расстройства зрения, какова степень изменений глазного дна). Иногда мы обращаемся за советом по поводу намеченной терапии или просим провести нужные лечебные вмешательства, например операцию злокачественного экзофтальма, или сделать блефарографию.

Когда следует обратиться к офтальмологу?

1. В каждом случае, когда имеется подозрение на процесс, ограниченный внутричерепным пространством. В этом случае нельзя довольствоваться осмотром только глазного дна; всегда надо исследовать поле зрения. Это исследование нам необходимо во всех случаях внутричерепных опухолей и всегда, когда эндокринные больные жалуются на расстройство зрения.

Нельзя не вспомнить, что далеко зашедший сахарный диабет может осложняться кортикальным амаврозом и выпадением поля зрения.

2. Любое эндокринное заболевание с повышением кровяного давления требует — в обязательном порядке — проведения офтальмологического исследования.

3. Если ребенок с ожирением по *фрелиховскому* типу жалуется на ухудшение зрения, у нас двоякая причина обратиться к офтальмологу: может быть, у больного имеется опухоль, а может быть, что офтальмолог, обнаружив пигментозный ретинит, направит наше внимание на возможность синдрома *Лауренс—Мун—Бидля*.

4. Нельзя игнорировать значение офтальмологического исследования в тех случаях, когда эндокринное заболевание вызывает патологические изменения со стороны преломляющей среды глаз. При этом имеются в виду заболевания околощитовидных желез и сахарный диабет.

5. После операций в брюшной полости, если нам неизвестна причина хирургического вмешательства, возникает вопрос, не удалены ли гонады. На основании понижения тонуса глазного яблока мы можем делать выводы относительно проведенной гонадэктомии (*Радном*, 1949a, b).

6. Наиболее часто мы нуждаемся в помощи офтальмолога при экзофтальме у больного. Запомним правило: не всегда является экзофтальмом то, что кажется им. При помощи экзофтальмометра точно можно сказать, есть ли у больного экзофтальм или нет, и экзофтальм можно измерять в миллиметрах. При помощи экзофтальмометра можно проследить прогрессию экзофтальма и, к сожалению, только очень редко, его регрессию. Глазные проявления при базедовой болезни мы должны исследовать сами, но более тонкие изменения со стороны наружных глазных мышц требуют офтальмолога. В связи со злокачественным экзофтальмом иногда возникает целый ряд лечебных проблем. Мы обязаны посоветоваться с офтальмологом в этих случаях, и даже, если некоторые лечебные мероприятия — компрессы, применение глазных капель — могут быть проведены в терапевтическом отделении, пренебрежение офтальмологическим консилиумом может лишить больного зрения. Показания к оперативным вмешательствам должны быть определены офтальмологом, несмотря на характер вмешательства (*блефарография или операции Наффцигера*; *Наффцигер* и сотр., 1932; *Наффцигер*, 1933, 1938).

Хирургический консилиум и невроэндокринологии

Не только щитовидная железа, но и изменения костного скелета создают широкую основу для сотрудничества эндокринолога с хирургом. Многие эндокринные заболевания сопровождаются изменениями костного скелета вплоть до возникновения патологических переломов. *Болезнь Кушинга*, *синдром Кушинга*, *гиперпаратиреозы*, *гипертиреозы* — все это может привести к остеопорозу. Остеопорозом может сопровождаться и акромегалия, благодаря вторичной гонадальной гипофункции. Многие клинические наблюдения подтверждают связь яичников и остеомалации. Образование костной мозоли, по-видимому, связано с работой околощитовидных желез.

Нормальная работа органов движения тесно связана с уравновешенной деятельностью эндокринной системы. Эндокринные нарушения часто лежат в основе заболеваний суставов. Акромегалия и гипогонадизм часто сопровождаются гипертрофическим артритом. Существование определенной корреляции между ревматоидным артритом и корой надпочечников имеет не только теоретическое, но и практическое значение (кортизон).

Нарушение эндокринного равновесия и патологические изменения ортопедического характера тоже могут быть связаны между собой. Иксообразные ноги при болезни Фрелиха и евнухоидизме у мужчин, кифоз при болезни Кушинга или «соха vara» при гиперпаратиреозах служат достаточными примерами.

Заживление ран зависит и от щелочно-кислотного равновесия и от невро-эндокринной системы. Взаимосвязи еще далеко не ясны, но все же стоит здесь упомянуть об одном нашем наблюдении (рис. 116). Больная Т. И. страдает прогрессирующим экзофтальмом в течение последних двух лет, после проведения субтотальной резекции щитовидной железы. До операции раны у больной заживали тонким рубцом, нормально. После операции раны у нее заживают образованием толстого келоида и одновременно возникает ограниченная микседема нижних конечностей. В этом случае не может быть и речи о склонности к образованию келоида. Образование келоида так наглядно совпадает во времени с тиреотропной гиперфункцией, наступающей после субтотальной тиреоидэктомии, что это больше, чем случайное совпадение. Вольф (1936) тоже объясняет образование келоида гиперпитуитаризмом, но он скорее видит в этом гиперпродукцию соматотропного гормона. Вышеупомянутый случай говорит в пользу связи образования келоида с базофильной, точнее тиреотропной гиперфункцией. Может быть, кажется преувеличением говорить, что келоид является локализованной микседемой рубцовой ткани, но мы думаем, что такое предположение находится близко к истине.

Даже больные знают, что раны у запущенных диабетиков и у больных гипертиреозом заживают плохо. Общеизвестно, что диабетики склонны к нагноительным процессам.

Периферический склероз при сахарном диабете часто заканчивается гангреной.

При гипогонадизме у мужчин часто встречаются открытые паховые каналы с крипторхизмом или без него. Пупочная грыжа часто бывает при врожденных гипотиреозах.

Связь эндокринологии с хирургией является многосторонней. Эндокринология обогатила хирургию многими лекарственными препаратами, снижающими риск операции до минимума. Напоминаем только о подготовке к операции удаления щитовидной железы или о лечении послеоперационной динамической непроходимости кишок гландуитрином.

В противоположность этому, сравнительно невелика помощь хирурга в эндокринной диагностике. Хирург может оказать помощь в диагностике скрытых патологических переломов, остеомиелитов при сахарном диабете или в случае перитонита при узловом периартериите; все же они являются осложнениями эндокринных заболеваний, где рентген помогает нам больше, чем хирург.

В отдельных случаях мы просим хирурга провести специальные диагностические исследования. Так периренальная или предсакральная инфуляция и пневмоперитонеум проводятся обычно хирургом (или урологом).

Урологическое исследование

Уролог занимается заболеваниями урогенитального тракта у мужчин и мочевого аппарата у женщин. Надпочечники относятся к его «ведомству» в топографическом отношении и как «вторые гонады». Частота заболеваний яичек и надпочечников и специальные диагностические мероприятия в связи с этим создают основу для тесного сотрудничества между эндокринологом и урологом.

Уролог обращается к нам с целью выяснения невроэндокринных корреляций. Эндокринолог нуждается в подтверждении диагноза, в помощи при проведении дифференциальной диагностики, специальных диагностических процедур и биоптических исследований.

В каких случаях мы должны вызвать уролога на консилиум? Когда возникает подозрение относительно гиперплазии, аденомы или рака коры надпочечников. Уролог может нам помочь в постановке диагноза: 1. проведением периренальной или предсакральной инсуффляции, 2. при помощи ретроградной пиелографии, когда он может обнаружить деформированные лоханки и сделать заключение относительно опухоли, сдавливающей почки. Особенно ценна помощь уролога в случаях феохромоцитомы, когда приступы возникают на фоне фиксированной гипертонии и клиническая картина именно поэтому чрезвычайно обманчива.

При оценке результатов периренальной инсуффляции важно и мнение рентгенолога, по нашему мнению, необходимо тесное сотрудничество между этими тремя специалистами. Мы все еще часто встречаемся с неправильным толкованием рентгеновских данных, особенно в случае небольших опухолей. Расположение воздуха, положение надпочечника могут быть причиной неправильной оценки величины надпочечника. Во избежание этой ошибки рекомендуется делать томограмму после инсуффляции (Кокаш, Жебёк, 1951).

Гиперпаратиреоз часто осложняется почечными камнями, и поэтому в случае подозрения на гиперпаратиреоз необходимо проводить урологическое исследование у больного.

Осмотр, ощупывание яичка мы должны проводить сами, но биопсию должен делать уролог. При стерильности мужчин все чаще стали применять биопсию яичка. При диагностике воспалительных и настоящих опухолей яичка желательно обратиться к более опытному в этом отношении урологу. В случае костных болей и вообще болей ревматического характера, надо думать о раке предстательной железы и желательно обратиться к урологу. Естественно, было бы правильно, если бы мы сами поставили диагноз и рака, и гипертрофии предстательной железы. Аномалии развития наружных половых органов иногда требуют тщательного урологического исследования.

Стоматологическое исследование

Развитие зубов находится под контролем щитовидной железы и передней доли гипофиза. Гипофункция щитовидной железы большей частью задерживает прорезывание молочных зубов в то время, когда гипофункция аденогипофиза препятствует развитию постоянных зубов. Преждевременное прорезывание зубов говорит о гиперфункции коры надпочечника, передней доли гипофиза и о сахарном диабете. Наблюдается неправильное распо-

ложение зубов при акромегалии, имеются пробелы между рядом стоящими зубами и при гипопитуитаризме, где из-за слабого развития челюстей зубы слишком тесно располагаются один за другим. *Клыки при гипогонадизме развиты очень слабо. При гиперфункции коры надпочечников они, наоборот, являются очень большими.*

Эмаль и содержание извести в зубах связаны с обменом кальция и фосфора. Обмен кальция и фосфора регулируется работой околощитовидных желез. При тетании наблюдаются эрозии зубной эмали. При гиперпаратиреозах зубы декальцинируются и корни зубов как бы всасываются. Зубы, лишенные дентина и эмали, легко и рано инфицируются. Зубы с альвеолярной пиореей при сахарном диабете также легко инфицируются.

Беременность и кормление, благодаря потере кальция, тоже вызывают выпадение зубов.

Этот краткий обзор достаточен для того, чтобы доказать *важность зубоврачебного консилиума, особенно при заболеваниях передней доли гипофиза, околощитовидных желез, щитовидной железы и, кроме того, коры надпочечников и половых желез, когда стоматолог может найти симптомы, весьма ценные для эндокринолога.*

Сотрудничество и в этом случае должно быть взаимным, ибо при лечении зубов стоматолог может добиться лучших результатов, если принимает во внимание гипотиреоз больного.

Дерматологическое исследование

Кожа, кроме несомненно важных наследственных факторов, находится под управлением невроэндокринной системы. Сотрудничество эндокринолога и дерматолога является довольно разносторонним. Тургор и консистенция кожи связаны с работой щитовидной железы и аденогипофиза, цвет кожи связан с деятельностью коры надпочечников, аденогипофиза и щитовидной железы, состояние волокон подкожной соединительной ткани зависит от функции коры надпочечников и передней доли гипофиза, и состояние подкожной жировой клетчатки связано с работой гипоталамуса, передней и задней долей гипофиза, коры надпочечников и щитовидной железы. Из придаточных образований кожи рост волос связан с гипоталамусом и гипофизом, волосы в подмышечной впадине находятся под влиянием коры надпочечников, то же самое относится и к волосам на лобке. Усы и борода находятся под влиянием гонадов. Усиленный рост волос так же, как и плешивость, может быть связан с эндокринными нарушениями. Тонкие, длинные и шелковистые, т. е. «волосы художника» могут обратить внимание на гипогонадизм. Гиперплазия сальных желез встречается при гиперпитуитаризме, гиперкортикализме. Потовые железы усиленно работают при гипертиреозах.

У больных появляется склонность к нагноениям кожи при сахарном диабете, гиперпитуитаризме, гиперкортикализме и гипогонадизме.

Ломкость ногтей может быть ранним признаком гипотиреоза.

За аллергическими изменениями кожи часто кроется гипопитуитаризм (Юлес, 1948).

Изменения кожи конечно рано обнаруживаются эндокринологом. Причина этих изменений может быть самая разнообразная, и поэтому *во избежание дифференциально-диагностических ошибок необходимо консульти-*

роваться с дерматологом. У адинамичных больных с коричневой пигментацией кожи могут быть самые разнообразные кожные заболевания, в том числе и меланоз Риеля, пигментно-сосочковая дистрофия или пигментозная крапивница. Ломкость ногтей может встречаться и при нарушениях кровообращения и при грибковых заболеваниях. Решение таких вопросов является задачей дерматолога.

Оториноларингологическое исследование

Болезни уха, горла, носа частично находятся в непосредственной местной связи с эндокринными заболеваниями, частично они являются признаками общего эндокринного расстройства.

Местные связи делятся на три группы: 1. изменения на почве аномалии развития, 2. изменения вследствие опухолей и 3. изменения, связанные с нарушением процессов окостенения. Приводим примеры:

Щитовидная железа, эта наиболее древняя в филогенетическом отношении эндокринная железа, развивается из выпячивания небной дужки. По мере своего нисхождения отрываются куски ткани щитовидной железы, из которых при патологических условиях может развиваться зоб. Зоб, расположенный на корне языка, часто обнаруживается ларингологом.

Внутри черепа могут образоваться опухоли, исходящие или из гипофиза, или из гипоталамуса, которые, повреждая обонятельный нерв, причиняют гипосмию или аносмию, или же, разрушая решетчатую пластинку, вызывают риноррею (попадание спинномозговой жидкости в носовые ходы). Акустические опухоли, расположенные в области мозжечка и моста, могут вызывать повреждение гипоталамуса, большей частью на почве повышения внутричерепного давления. При диагностике этих опухолей мы нуждаемся в помощи ларинголога и рентгенолога (снимок по Стенверсу). В случае аносмии необходимо исследовать чувство обоняния, что мы можем провести сами. Кроме того нужно установить и причину аносмии: струя воздуха не попадает в верхние носовые ходы (благодаря аномалии развития — атрезии или дефекту носовой перегородки), или уничтожается слизистая оболочка носа по какой-либо причине. Больных аносмией необходимо показать и ринологу. Парез возвратного нерва может возникнуть и благодаря давлению какой-нибудь эндокринной опухолью. У одной нашей больной вирилизующий рак вилочковой железы вызвал односторонний парез возвратного нерва. Охриплость голоса или данные ларингологического исследования часто обращают наше внимание в сторону злокачественной опухоли.

Расстройство процессов окостенения при акромегалии лежит в основе многих изменений со стороны ушей и носа, либо из-за сужения отдельных отверстий, либо из-за непропорционального по темпу роста отдельных костей черепа. Могут повреждаться участки обонятельного нерва или слуховой нерв, вызывая аносмию или глухоту. Благодаря увеличению костей лицевого черепа, уши как бы отодвигаются назад.

Оториноларингологические отношения невроэндокринных расстройств могут быть самыми разнообразными.

Гипокальциемия при гипопаратиреозах может привести к ларингоспазму. Частые воспаления носоглотки могут быть связаны с аденоидной гиперплазией. Аденоидная гиперплазия может являться одним из проявле-

ний лимфатико-гипопластического диатеза и может быть связана с гипадренией. Ранним признаком тяжелой миастении может быть ослабление голоса на почве быстрой утомляемости гортанных мышц. При гипотиреозах, особенно при врожденных и ювенильных формах, часто встречается глухота и глухонмота. Гипертиреоз часто сопровождается шумом в ушах, и в 5% случаев — усилением слуха (Вольф, 1936).

Сотрудничество эндокринолога и педиатра

Период полового созревания — тот возраст, когда больные из-под наблюдения педиатра попадают в руки терапевта. Возрастная же граница между терапевтическими и невроэндокринологическими больными, по нашему мнению, должна проводиться не в этом возрасте, ибо правильнее, если эндокринолог может наблюдать эндокринные расстройства еще до наступления полового созревания. Это требует теснейшего сотрудничества между эндокринологом и педиатром. Нельзя обойтись без опыта педиатра в отношении умственного и физического развития ребенка. Анамнестические данные педиатра в отношении детского возраста могут быть очень ценными для взрослого больного.

Литература

- Albright, F. — Reifentstein, E. C. jun., The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease. Williams and Wilkins, Baltimore 1948.
- Alpers, B. J., Personality and Emotional Disorders Associated with Hypothalamic Lesions. Psychosom. Med. 2, 286 (1940).
- Asher, R., Myxoedematous Madness. Brit. M. J. 2, 555 (1949).
- Асратян, Э. А.: цит.: Генес, С. Г., О нервной регуляции функций эндокринных желез. Усп. совр. биол. 37, 1, 44 (1954).
- Балакшина, В. А., Тр. физиол. ин-та ЛГУ 17, 61 (1936) цит.: Генес, С. Г., Усп. совр. биол. 37, 1, 44 (1954).
- Bendick, A. J., Present Status of Hysterosalpingography. J. Mt. Sinai Hosp. 14, 739 (1947).
- Bonnet, L., Contribution to Study of Tubal Patency by Kymographic Insufflation. J. Mt. Sinai Hosp. 14, 141 (1947).
- Brown, A. W. — Bronstein, I. P. — Kraines, R., Hypothyroidism and Cretinism in Childhood; Influence of Thyroid Therapy on Mental Growth. Am. J. Dis. Child. 57, 517 (1939).
- Bruch, H. — Mc Cune, D. J., Mental Development of Congenitally Hypothyroid Children; its Relationship to Physical Development and Adequacy of Treatment. Am. J. Dis. Child. 67, 205 (1944).
- Camus, J. — Roussy, G., Les syndromes hypophysaires. Rev. Neurol. 29, 622 (1922).
- Costello, R. T., Subclinical Adenoma of Pituitary Gland. Am. J. Path. 12, 205 (1936).
- Csépay, K., Adrenalinempfindlichkeit, innere Sekretion und vegetatives Nervensystem. Novak-Verlag, Budapest — Leipzig 1924.
- Daniélopou, D., Phylaxie-paraphylaxie et maladie-spécifique. Masson et Cie., Paris 1943.
- Дображанская, А. К., Исследование высшей нервной деятельности (первой и второй сигнальных) при болезни Иценко — Кушинга. Журн. высш. нерв. деят. 7, 119 (1953).
- Emerson, K. jun. — Walsh, F. B. — Howard, J. E., Idiopathic Hypoparathyroidism; a Report of Cases. Ann. Int. Med. 14, 1256 (1941).
- Fedorova — Skortzow: цит.: Horányi — Hechst, B., Die Pathologie des hypothalamisch-hypophysären Systems. Fortschr. der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgeb. Jhg. XVI, Heft 6/7 (1944).
- Foerster, O. — Gagel, O., Ein Fall von Ependymcyte des III. Ventrikels. Ein Beitrag zur Frage der Beziehungen psychischer Störungen zum Hirnstamm. Ztschr. f. d. ges. Neurol. und Psychiat. 149, 312 (1933).

- Генес, С. Г., О центрально-нервном механизме действия гормонов. Усп. совр. биол. 2, 229 (1933).
- Glassman, O. — Beck, J., New Tubal Insufflator with Automatic Volume and Pressor Control. Am. J. Obst. and Gynec. 58, 815 (1949).
- Greene, J. A. — Swanson, L. W., Psychosis in Hypoparathyroidism. Ann. Int. Med. 14, 1233 (1941).
- Grinker, R. R., A Method for Studying and Influencing Cortico-Hypothalamic Relations. Science 87, 73 (1938).
- Grinker, R. R., Hypothalamic Functions in Psychosomatic Interrelations. Psychosom. Med. 1, 19 (1939).
- Grinker, R. R. — Serota, H. M., Studies on Cortico-Hypothalamic Relations in the Cat and Man. J. Neurophysiol. 1, 573 (1938).
- Hajós, K. — Rajka, Ö., Asthma, ekzema és rokon kórképek az allergia tanának tükrében (Астма, экзема и родственные им заболевания в свете учения об аллергии). Издательство Кароль Рени, Будапешт 1944.
- Haymaker, W. — Saunders, Y. B. De C. M., Hypothalamus: Present Conceptions. Part. I. Anatomy of Hypothalamus. Internat. Clin. 2, 226 (1940a).
- Haymaker, W. — Anderson, E., Hypothalamus: Present Conceptions. Part II. Functions and Clinical Syndromes of Hypothalamus. Internat. Clin. 2, 253 (1940b).
- Hoagland, H. — Cameron, D. E. — Rubin, M. A., Emotion in Men as Tested by the Delta Index of E. E. G. J. Gen. Psychol. 19, 227 (1938).
- Horányi-Hechst, B., Die Pathologie des hypothalamisch-hypophysären Systems. Fortschr. der Neurologie, Psychiatrie und ihrer Grenzgeb. Jhg. XVI, Heft 6/7 (1944).
- Hurxthal, L. M. — Musulin, N., Chemical Endocrinology. Vol. 2, J. B. Lippincott Company, Philadelphia 1342 (1953).
- Imre, J., Eye Diseases and Symptoms Connected with the Gonads. Trans. 15th Ophthal. Congress, Cairo 3, 183 (1937).
- Julesz, M., A hypothalamus-hypophysis rendszer belgyógyászati vonatkozásai (Отношение гипоталамо-гипофизарной системы к клинике внутренних болезней). Orv. Lapja 4, 913 (1948).
- Julesz, M. — Szatmári, É. — Rév, J., Alopecia areata kezelése ammoniumchloriddal (Лечение гнездной плешивости нашатырем). Orv. Hetilap 93, 1121 (1952).
- Kennedy, F. Medical Syndromes of Hypothalamus. A Research. Nerv. and Ment. Dis. Proc. (1939), 20, 864 (1940).
- Kind, H., Zur Frage der Psychosen bei Myxödem. Schweiz. Arch. f. Neurol. u. Psychiatrie 72, 134 (1953).
- King, E. L. — Herring, J. S., Sterility Studies in Private Practice. Am. J. Obst. and Gynec. 58, 258 (1949).
- Kokas, F. — Zsebők, Z., Röntgendarstellung der Nebennieren und der Niere. Fortschr. a. d. Geb. d. Röntgenstr. 74, 219 (1951).
- Környey, S. — Saethre, H., Die hypothalamische Lokalisation der histologischen Befunde in Korsakowfällen. Acta Psychiatr. et neurol. 12, 491 (1937).
- Kreindler, Личное сообщение (1953).
- Krump, J. E., Die klinische Bedeutung des Elektroencephalogramms bei Vergiftungen, Endotoxikosen und Endokrinopathien. Dtsch. Intern.-Tag. 1956. 133.
- Krump, J. E., Die klinische und differentialdiagnostische Bedeutung des Elektroencephalogramms beim Sheehan-Syndrom. 4. Symposion der Deutschen Gesellschaft für Endokr. 1956. 111.
- Meyer, A. E., Psychische Störungen bei Addison'scher Krankheit. Inaug. Dissertation. Med. Fakult. d. Universität. Zürich 1954.
- Milcu, S., Личное сообщение (1953).
- Mortell, F. J., Idiopathic Hypoparathyroidism with Mental Deterioration, Effect of Treatment on Intellectual Function. J. Clin. Endocrinol. 6, 266 (1946).
- Naffziger, H. C. — Jones, O. W. jun., The Surgical Treatment of Progressive Exophthalmos Following Thyroidectomy. JAMA 99, 638 (1932).
- Naffziger, H. C., Pathologic Changes in the Orbit in Progressive Exophthalmos. Arch. Ophthal. Chicago 9, 1 (1933).
- Naffziger, H. C., Progressive Exophthalmos Associated with Disorders of the Thyroid Gland. Ann. Surg. 108, 529 (1938).
- Newman, H. F., Studies in Uterotubal Insufflation. Am. J. Obst. and Gynec. 54, 242 (1947).
- Odoriz, J. B. — Del Castillo, E. B. — Manfredi, J. F. — Balze, F. A. De La, Parathyroid-Insufficiency and the Human Electroencephalogram. J. Clin. Endocrinol. 4, 493 (1944).
- Pardee, J., Pituitary Basophilism of Cushing-Syndrome of Basophilic Adenoma. Bull. Neurol. Inst., New York, 6, 183 (1937).

- Radnóti, M., A belső secretió mirigyek és az intraocularis nyomás összefüggésének kísérleti igazolása (Экспериментальное доказательство взаимосвязи между железами внутренней секреции и внутриглазным давлением). *Orv. Tud. Közl.* 5, 139 (1944a).
- Radnóti, M., A here működésének hatása az intraocularis nyomásra (Влияние работы яичка на внутриглазное давление). *Orv. Tud. Közl.* 15, 359 (1944b).
- Radnóti, M., Tierexperimenteller Nachweis der Wirkung der inneren Sekretion auf den intraokularen Druck. Glaukom beim Kaninchen. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 110, 595 (1944c).
- Radnóti, M., Neurohormonális tényezők jelentősége az intraocularis nyomás szabályozásában (Значение нейрогормональных факторов в регуляции внутриглазного давления). *Orv. Lapja* 1, 199 (1945).
- Radnóti, M., Über die Wirkung der Testosteronpräparate auf den intraokularen Druck. *Ophthalmologica* 114, 168 (1947).
- Radnóti, M., Beitrag zur Entstehung der durch Kastration erzeugten Hypotonie. *Klin. Monatsbl. f. Augenheilk.* 115, 524 (1949a).
- Radnóti, M., Castratio hatása a szemre (Влияние кастрации на глаз). *Magy. Nőorv.* (1949b).
- Radnóti, M., Az endokrin eredetű exophthalmusról (Об эндокринном экзофтальме). *Orv. Hetilap* 92, 380 (1951a).
- Radnóti, M., Contributions to the Regulation of Intraocular Tension. *Acta Med. Hung.* 2, 85 (1951b).
- Radnóti, M., Die Bedeutung der Gonaden in der Pathogenese des endokrinen Exophthalmus. *Wien. Klin. Wschr.* 65, 55 (1953).
- Radnóti, M.—Csillag, M., Hormone Excretion of Glaucomatous Patients. *Ophthalmologica* 118, 998 (1949).
- Rubin, J. C., Uterotubal Insufflation. St. Louis Mosby 1947.
- Seiler, E., Ein akromegaloider Schizophrener und seine Verwandtschaft. Inaug. Dissert. Med. Fakultät d. Universität. Zürich, 1953.
- Taubenhaus, M.—Engle, H. M., Clinical Observations on Case of Idiopathic Tetany and Epilepsy. *J. Clin. Endocrin.* 5, 147 (1945).
- Vámos, L.—Kartal, Á., Therápiás kísérletek chronicus urticaria és nagy kiterjedésű alopeciák befolyásolására ammoniumchloriddal (Попытки лечебного воздействия на хроническую крапивницу и распространенную плешивость применением нашатыря). *Orv. Hetilap* 97, 137 (1956).
- Walsh, F. B., Clinical Neuro-Ophthalmology. Williams and Wilkins, Baltimore 1947.
- Wilkins, L., Rates of Growth, Osseous Development and Mental Development in Cretins and in Dwarfs. *Am. J. Dis. Child.* 54, 193 (1938).
- Wimpfheimer, S., The Rubin Test; Utero-tubal Insufflation, its Origin and Scope. *J. Mt. Sinai Hosp.* 14, 712 (1947).
- Wolf, W., Endocrinology in Modern Practice. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1936.
- Züblin, W., Zur Psychologie des Klinefelter-Syndroms. *Acta Endocrinologica* 14, 137 (1953).

II. СПЕЦИАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

ЧАСТ

Одно
Если у
поля (Б
Двухсто
у живо
дачи.

Под
паят в
продукц
кардия
областей
возникно
воздейст

Роль
данными
ются —
Алперс,
термия
была по

Боль
взаимосв
доказан
Дача эк
полиури
несахар
гистоло
является
нурорфу
и сотр.,
ученых.
доказал
ний име
доказал
роvanна
со стор
всеми н
Из это

ЧАСТНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

ФУНКЦИЯ ГИПОТАЛАМУСА

Одной из важнейших функций гипоталамуса является *теплорегуляция*. Если у кошек вызвать повышение температуры *переднего гипоталамического поля* (Бробек и сотр., 1939), то *активируются механизмы теплоотдачи*. Двухстороннее повреждение *переднего гипоталамуса*, наоборот, вызывает у животного временную *гипертермию* из-за потери способности теплоотдачи.

Под влиянием *фарадизации латеральных гипоталамических полей* вступают в действие механизмы, обуславливающие усиление процессов *телопродукции*: сосуды суживаются, шерсть взъерошивается, возникает тахикардия и усиливаются процессы основного обмена. Повреждение этих областей, а также *медиальной части заднего гипоталамуса* влечет за собой возникновение *гипотермии* и невозможность защитной регуляции против воздействия холода.

Роль гипоталамуса в *теплорегуляции* подтверждается клиническими данными. Опухоли *предоптического поля* и *туберальной части* сопровождаются — по литературным данным — *гипертермией* (Штраусс и сотр., 1931; Алперс, 1936; Глобус и сотр., 1942). Лишь в одном случае была отмечена *гипотермия* (Дейвисон и сотр., 1935), но в этом случае задняя часть гипоталамуса была полностью разрушена опухолью.

Большой интерес представляет развитие наших знаний относительно *взаимосвязи между водным обменом и гипоталамусом*. Прежде всего было доказано, что удаление *задней доли гипофиза* вызывает *несахарный диабет*. Дача экстракта *задней доли* больным *несахарным диабетом* сводит на нет полиурию и полидипсию. После этого мы узнали, что *гипофиз* у больных *несахарным диабетом* в большинстве случаев неповрежден и, как доказали гистологические исследования, причиной возникновения *несахарного диабета* является повреждение *nucleus supraopticus* или разрыв *tractus supraoptico-hypophyseus*, т. е. нарушение функции гипоталамуса (рис. 50, 52) (Фишер и сотр., 1935). Познания в этой области были дополнены работами советских ученых. Быков и Алексеев—Бергманн в своих работах еще в 1927-ом году доказали возможность *диуреза условнорефлекторным путем* и то, что последний имеет место и в случае *полной денервации почек*. Работы Балакишиной доказали, что если прервать связь гипоталамуса с *гипофизом*, тогда *денервированная почка* больше не отвечает усилением *диуреза* на раздражения со стороны *коры головного мозга*. С другой стороны, почка, обладающая всеми нервными связями, реагирует на раздражения так же, как и раньше. Из этого следует, что *условнорефлекторная регуляция водного обмена*

осуществляется двумя путями: один из них невогормональный путь с участием гипофиза, а другой — нервный путь регуляции.

После выяснения невосекреторной деятельности гипоталамоцитов (невокриния) стал необходимым пересмотр нашего представления относительно функции гипоталамуса. Наш опыт в отношении этого вопроса все больше расширяется; новейшие открытия так быстро следуют одно за другим, что их синтез пока еще невозможен. В настоящее время еще не удалось отделить антидиуретическое вещество от вазопрессина, оно вырабатывается — по нашему нынешнему представлению — паравентрикулярными клетками nucleus

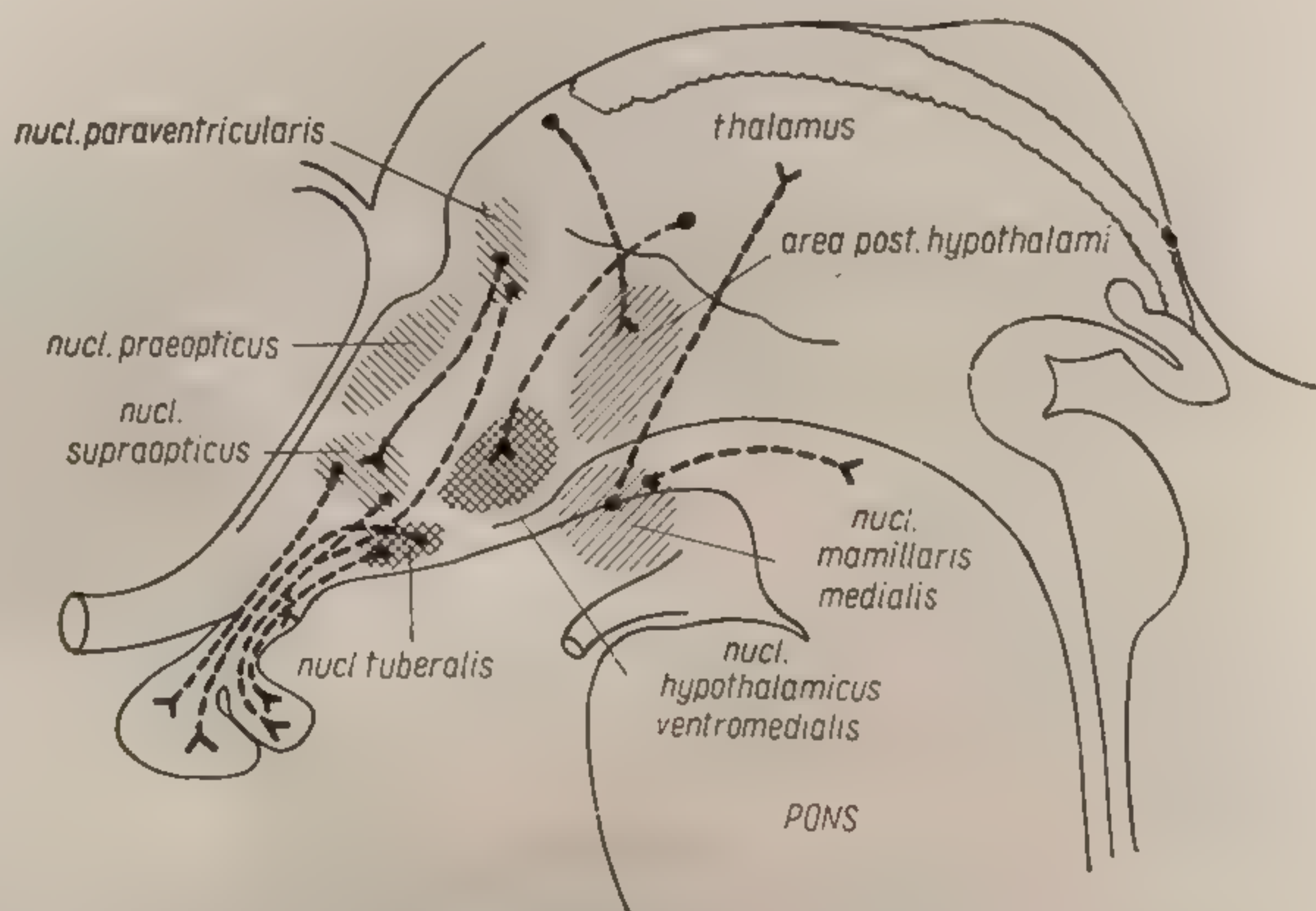


Рис. 50. Важнейшие гипоталамические ядра

supraopticus и достигает невогипофиза (который считается местом отложения этого вещества) путем tractus supraopticohypophyseus и paraventriculohypophyseus (Бергманн и сотр., 1951; Ханстрём, 1952; Хильд, 1956). Весьма вероятно, что окситоцин, этот другой «гормон задней доли», тоже продуцируется гипоталамусом. Это доказывается наблюдением, согласно которому после удаления гипофиза увеличивается содержание окситоцина в сером бугре (Сильва Морено и сотр., 1955).

Введением т. н. гормона задней доли можно получить у крыс эозинопению; благодаря усиленной продукции АКТГ уменьшается содержание витамина С и холестерина в коре надпочечников. Эти явления не наблюдаются у крыс после удаления гипофиза (Мартини, 1955; Мартини и сотр., 1956). Шибусава и сотрудники (1955) доказали, что у людей, собак и крыс вазопрессин в норме стимулирует секрецию АКТГ аденогипофизом, в то время как окситоцин усиливает секрецию гонадотропного гормона. Эти опыты отнюдь не означают, что отдельные гормоны задней доли или их смесь являются тем веществом, которое действует на секрецию. Подобно этому, еще не доказано попадание этого вещества в аденогипофиз через гипофизо-портальную систему (рис. 51). Передняя доля, пересаженная в глаз,

реагирует на воздействие гормонов задней доли выделением АКТГ (Мартини и сотр., 1956).

Юму (1949) удалось получить экстракт гипоталамуса, проявляющий активность в отношении аденогипофиза. Слешер и сотрудник (1944) изолировали из гипоталамуса липопротеин, стимулирующий переднюю долю к выделению АКТГ. Саффран (1955) получил экстракт неврогипофиза, под влиянием которого гипофиз крыс выделяет АКТГ *in vitro*. Это вещество получило название CRF (corticotropin-releasing factor). Данное вещество отделяется от вазопрессина и окситоцина при бумажной хроматографии и, вопреки представлению Слешера и сотрудников, весьма вероятно, что оно обладает свойством пептидов. Норадреналин повышает активность CRF.

Гиймен и сотрудники (1955) и Гиймен (1956) изучали предполагаемый гипоталамический гипофизеотропный фактор при помощи тканевых культур. В жидкой фазе тканевой культуры передней доли собак и крыс им удалось выявить активность АКТГ (проба Сейерса) только в первые четыре дня. Когда они к тканевой культуре прибавляли эксплантат гипоталамуса или *eminentia mediana*, тогда активность АКТГ возобновлялась. Экстракты коры головного мозга, печени и селезенки неэффективны. Этот гипофизеотропный гипоталамический материал не идентичен ни с адреналином и норадреналином, ни с гистамином или ацетилхолином, ни с серотонином, окситоцином и вазопрессином. Вышеперечисленными веществами не могли

выявить в жидкой среде тканевой культуры гипофиза и гипоталамуса, проявляющей АКТГ-активность. Позже Гиймен и сотрудники (1956) обнаружили секрецию АКТГ в соленом гомогенизате передних и задних областей гипоталамуса крупного рогатого скота, в течение 8 дней, *in vitro*, несмотря на то, что активность в тканевых культурах вообще никогда не обнаруживается через 48 часов. Путем полной экстракции гипоталамуса было доказано, что фракция под знаком D стимулирует *in vitro* секрецию АКТГ. На электрофорезе эта фракция ведет себя так же как экстракт задней доли, полученный подобным путем. Активность гипоталамической фракции примерно в 100 раз больше, чем активность задней доли. Эта активная фракция состоит из 17 различных аминокислот, т. е. является либо полипептидом, либо смесью. Под влиянием D-фракции гипоталамуса и задней доли наступает экспансия

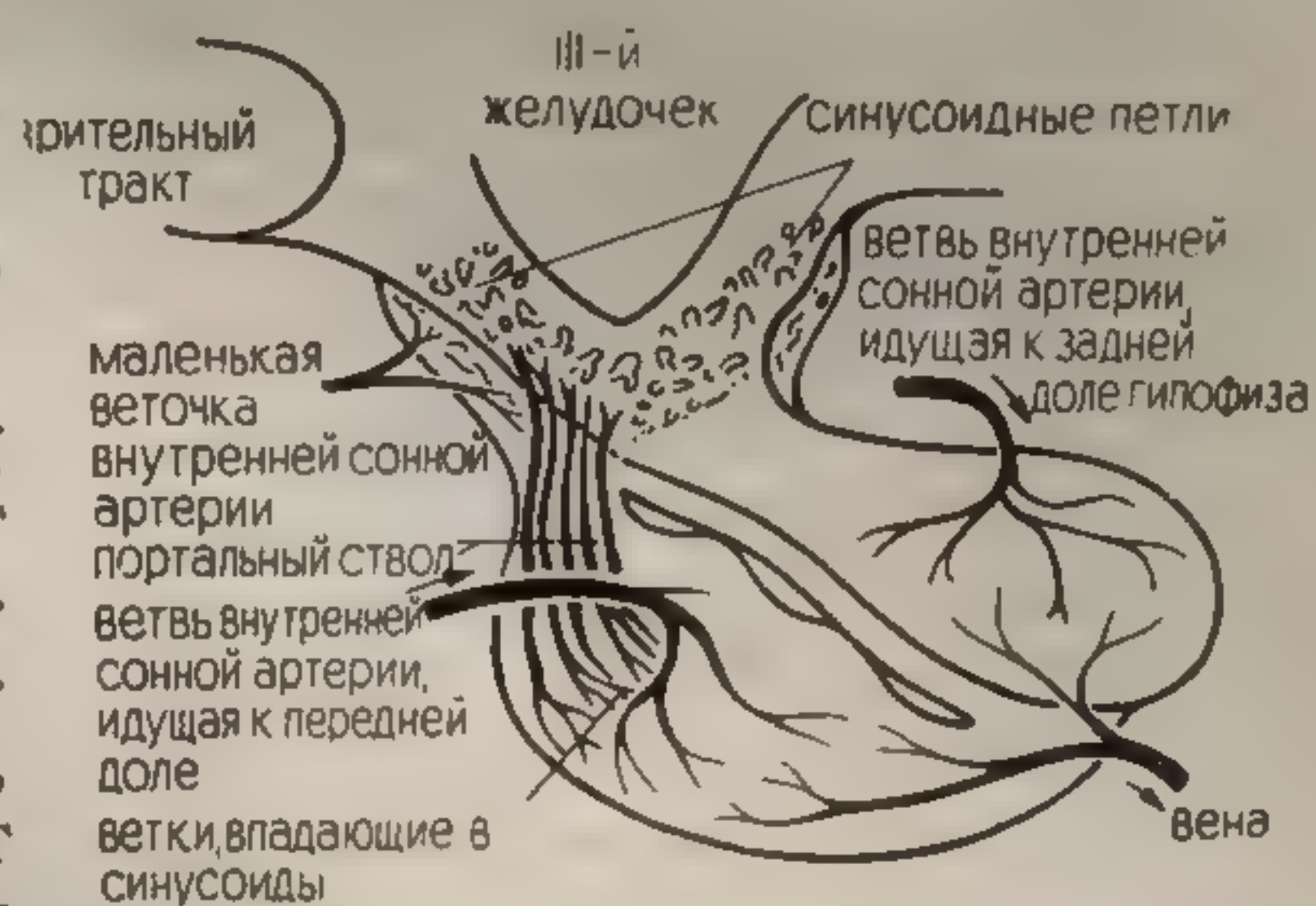


Рис. 51. Портальная система гипофиза (по Гаррису)

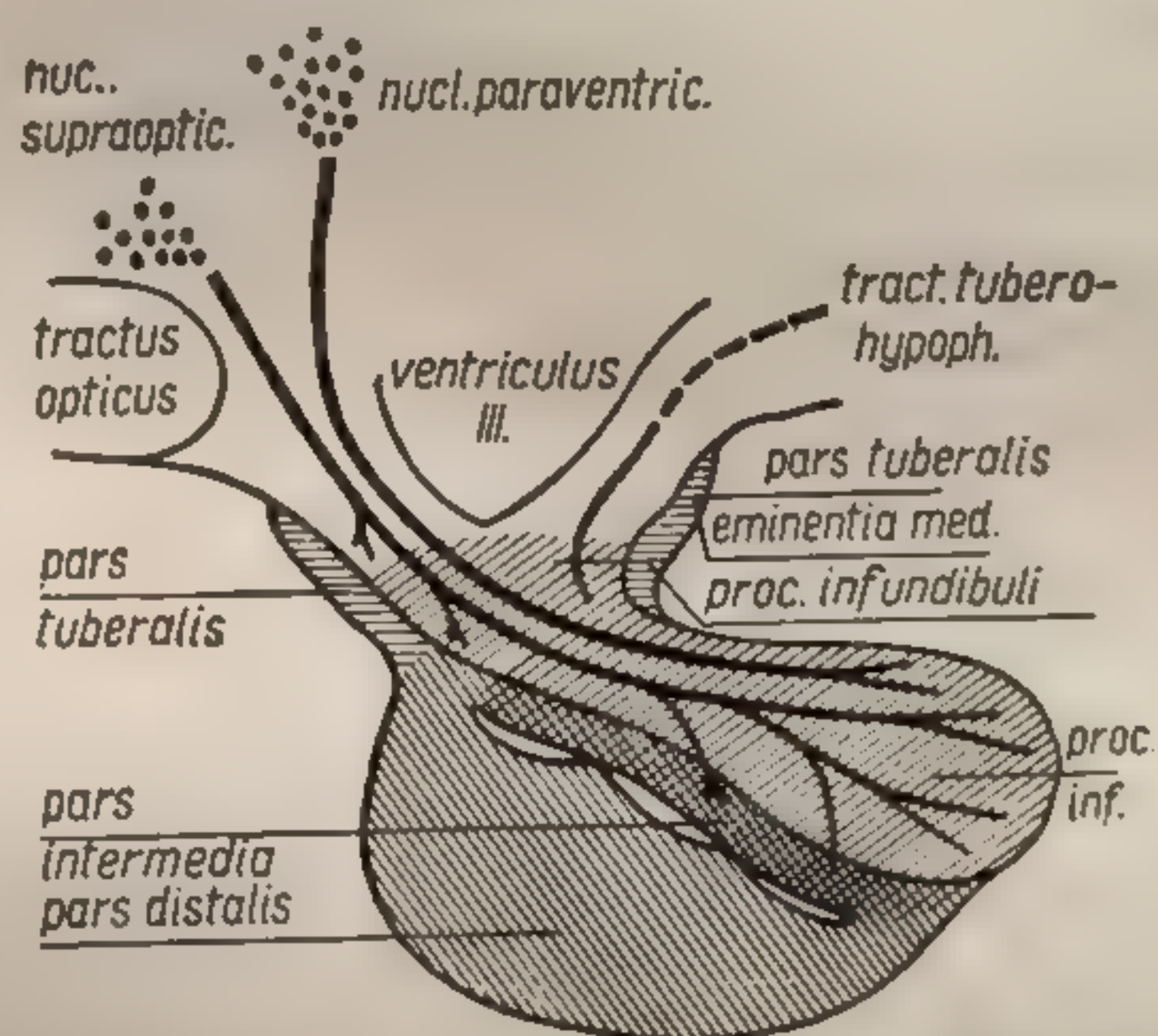


Рис. 52. Схема иннервации гипофиза

меланофоров у гипофизэктомированных или нормальных лягушек. С другой стороны, нельзя получить действия, стимулирующего кору надпочечников, или наблюдать усиления эффекта АКТГ.

По данным новейших исследований *Шрейбера* и его сотрудников (1959), наблюдается освобождение тиреотропного гормона под влиянием гипоталамического гуморального воздействия. В первой серии этих опытов было доказано существующее взаимоотношение между активностью кислой фосфатазы гипофиза и секрецией ТСГ. Эта ферментативная активность гипофиза, как оказалось, усиливается после удаления щитовидной железы, применения струмигенных веществ и воздействия холода. Ферментативная активность не усиливается после адреналэктомии и влияния «стресса». При помощи такой пробы было доказано увеличение содержания кислой фосфатазы гипофиза, пересаженного в глазную камеру, под влиянием определенного экстракта гипоталамуса. Далее было доказано, что уменьшается степень атрофии щитовидной железы после пересадки гипофиза, если вышеупомянутый экстракт гипоталамуса прибавляется к пересаженному гипофизу. Эти исследования указали и на возможность гипоталамической секреции «TSH-releasing factor». Действующим началом, по-видимому, является полипептид.

Представляют интерес исследования, подтверждающие, что активность или продукция АКТГ под влиянием т. н. невротропных стимулов (тонуса, иммобилизации) имеет место только при условии нетронутости соединения между гипоталамусом и гипофизом. Под влиянием т. н. системных стимулов (адреналин, гистамин, холод) возникает секреция АКТГ в автоимплантированном, т. е. лишенном нервных связей гипофизе. Эти системные стимулы действуют гуморальным путем на переднюю долю гипофиза (*Фортье*, 1952; *Лонг*, 1952).

Вызванные адреналином или хирургическим вмешательством повреждения ростральных ядер гипоталамуса не сказываются на реакциях со стороны гипофиз—коры надпочечников. *Эндрёци* и сотрудники (1955) и *Слашери* и сотрудники (1956) высказали мнение о том, что в случае повреждения серого бугра и мамиллярных ядер не наблюдается ни лимфопении, ни уменьшения содержания аскорбиновой кислоты в коре надпочечников.

Изолированное повреждение средней ядерной группы серого бугра у млекопитающих влечет за собой нарушение половой функции. Было доказано, что после перерезки ножки гипофиза у грызунов задерживается овуляция, имеющая место после полового акта. После разрушения срединного возвышения неврогипофиза и определенной ядерной группы серого бугра наступает атрофия гонадов (*Дей*, 1943; *Шнац*, 1951), и если повреждение имело место в молодом возрасте, то половое созревание не наступало. По мнению *Андерсона* и сотрудников (1950), продукция гонадотропина в передней доле регулируется гипоталамусом. То же самое подтверждается последними работами *Дейли* и его сотрудника (1958). По мнению *Шнаца* (1951), парвоцеллюлярная область серого бугра, содержащая *nucleus periventricularis arcuatus* и *nucleus ventromedialis*, представляет собой сексуально-половое созревание. По данным работ *Хольвега* и сотрудников (1959), у петухов можно добиться временного «окаплунения» введением небольшой части необходимой дозы диенэстрола непосредственно в промежуточный мозг. Гипоталамус участвует в регуляции лютеинизирующего гормона (*Марки*

и сотр., 1946) и тиреотропного гормона (Уотила, 1939; Хеймекер и сотр., 1940; Юм, 1949; Грир, 1952).

Имеются основания предполагать, что секреция гонадотропного и тиреотропного гормона передней доли наступает и под влиянием гормонов задней доли (Фрая и сотр., 1953; Дюбрель и сотр., 1956; Херрис, 1956). По новейшим исследованиям Месса (1959), в регуляции секреции тиреотропина играет роль и *nucleus habenulae*.

Работы Купера и сотрудников (1952) указывают на взаимосвязь между гипоталамусом и минеральным обменом. По этим данным, повреждения гипоталамуса могут сопровождаться гипернатремией и гиперхлоремией.

Расстройства углеводного обмена часто связываются с повреждениями гипоталамуса. Некоторые экспериментальные данные говорят в пользу такого предположения. Раздражение серого бугра и задних частей боковых гипоталамических долей электрическим током вызывает гипергликемию (Ашнер, 1912; Химуич и сотр., 1930; Леви и сотр., 1935; Баррис и сотр., 1936). Кроме этого, было еще доказано, что симпатические импульсы, достигающие передней доли гипофиза через верхний шейный ганглий, вызывают усиленную секрецию диабетогенного гормона (Бун, 1938). С другой стороны, повреждение переднего гипоталамуса, паравентрикулярных и перивентрикулярных ядер приводит к гипогликемии и повышению чувствительности к инсулину (Д'Амур и сотр., 1933; Кливленд и сотр., 1936). Чернаи и сотрудники (1961) установили, что у гипофизэктомизированных крыс с трансплантированным аденогипофизом уменьшается секреция ксилозы (*xyllose*).

Несомненно, что повреждение гипоталамуса вызывает ожирение. Заслуживает внимания то, что он рассматривал адипозогенитальную дистрофию как форму гипоталамического ожирения. Позже это предположение получило подтверждение в экспериментальных работах (Хетерингтон и сотр., 1940). Вероятно, что вентромедиальное ядро связано с обменом жиров. Брейна (1940) наблюдал случаи кахексии при супраселлярных опухолях. Ожирения на почве повреждения гипоталамуса обычно связаны с чрезмерным питанием («гипоталамическая гиперфагия», Бробек, 1946; Брукс, 1948).

Нарушение ритма сна всегда возникает после повреждения соско-видного тела (*corpus mamillare*) и задних ядер гипоталамуса. После удаления обоих полушарий у собак наблюдаются периодические приступы, носящие все признаки усиления симпатической функции. У животных наблюдается явление т. н. *лжебешенства* (Бард, 1928).

Пенфилд (1929) рассказывает об одном случае автономных приступов, где небольшая опухоль третьего мозгового желудочка оказала давление на гипоталамические ядра передней доли. (Клиническую картину этих симпатических приступов эпилепсии см. ниже.) Кушинг (1932) после интравентрикулярного введения пилокарпина наблюдал возникновение парасимпатических атак. По мнению Брейна (1940, 1950), вагovasальные приступы, описанные Говерсом, в основном соответствуют парасимпатическим атакам.

Все признаки повреждения гипоталамуса могут сопровождаться изменением личности, начиная с депрессии, вплоть до маниакального состояния. Повреждения переднего гипоталамуса сопровождаются состоянием крайнего возбуждения (Фёрстер и сотр., 1944; Фултон и сотр., 1943), в то время как повреждения заднего гипоталамуса приводят к летаргии, безразличию, депрессии и склонности к кататонии. Маниакально-депрессивный психоз

рассматривается американскими авторами как заболевание гипоталамуса (Кеннеди, Гринкер). При диагностике гипоталамических заболеваний всегда надо обращать внимание на подобные изменения психики. На взаимосвязь Корсаковского синдрома и соскового тела уже указывалось.

ФУНКЦИЯ ГИПОФИЗА

Работа передней доли. Клетки аденогипофиза продуцируют гормоны белковой природы. Шесть из них были получены в чистом виде. Три из этих гормонов являются гонадотропными гормонами: фолликулостимулирующий, лютеинизирующий и лютеотропный гормон или пролактин, далее, адренокортикотропный, тиреотропный и соматотропный гормон или гормон роста. Из них адренокортикотропный (АКТГ), фолликулостимулирующий (ФСГ) и, по всей вероятности, еще тиреотропный гормон (ТСГ или ТТГ) вырабатываются базофильными клетками, соматотропный, лютеинизирующий и лютеотропный гормоны продуцируются эозинофильными клетками. Передняя доля, кроме этого, вырабатывает еще различные факторы обмена веществ и тропные гормоны, до сих пор еще не полученные в чистом виде.

Среди факторов обмена веществ наиболее важными следует считать различные гормоны, действующие на углеводный обмен, факторы, влияющие на жировой и белковый обмены, и фактор, регулирующий водный обмен. Из числа различных, точно еще не установленных тропных гормонов отметим здесь паратиреотропный, адреномедуллотропный, спленотропный, ренотропный, тимотропный и ретропный факторы. Имеются еще указания о различных действиях неочищенных экстрактов, как об эритропоэтическом, стимулирующем овуляцию, синергистическом, антагонистическом, антилютеогенном, причиняющем нефросклероз, стимулирующем препуциальные железы и дезаминирующем действиях.

Средняя доля продуцирует интермедин (иначе: хроматофор-меланофор-эритрофор-стимулирующий фактор, МСГ). Средняя доля у людей невыражена, и в основном экстракты передней доли обладают хроматофор-стимулирующим действием.

Из экстрактов задней доли удалось получить в чистом виде две фракции: вазопрессин и окситоцин. Наиболее выдающимся открытием последних лет следует считать работы Дю Виньо и сотрудников (1953), в которых им впервые удалось синтезировать из аминокислот гормон белковой природы.

Синтезированный ими октапептид во всем сходен с окситоцитом. Третий гормон задней доли, *адиуретин*, до сих пор еще не удалось изолировать от вазопрессина. Задняя доля якобы содержит еще два фактора: один — действующий на обмен жиров (*липоитрин*, Раб, 1933), и другой — *гипергликемизирующий фактор*.

ДЕЙСТВИЕ ОТДЕЛЬНЫХ ГОРМОНОВ ГИПОФИЗА

1. *Пролан-А* или фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), иначе гормон, стимулирующий семенные каналцы, превращает у женщин примордиальные фолликулы в Граафовы пузырьки, у мужчин сперматогенез начинается под его влиянием и поддерживается с его помощью (Цондек и

сотр., 1926; Феволд и сотр., 1933); увеличивает объем гонадов у обоих полов. Под влиянием этого гормона *сертолиевы клетки* якобы *вырабатывают ингибин* (Мэк Кюллаг и сотр., 1953; Клинефелтер и сотр., 1942).

2. *Пролан-В* или *лютеинизирующий гормон*, иначе *гормон, стимулирующий интерстициальные клетки* (ИКСГ), у женщин участвует в процессе секреции эстрина *Граафовыми фолликулами* и способствует образованию желтого тела (Аствуд, 1941). Под его влиянием интерстициальные клетки у мужчин продуцируют тестостерон (Ли и сотр., 1940) и увеличивается вес яичек. ИКСГ значительно увеличивает вентральную долю предстательной железы у крыс.

Эти два гормона, если их давать одновременно, действуют как синергисты.

3. *Лютеотропный гормон* (ЛТГ) или *пролактин* стимулирует созревшее под влиянием лютеинизирующего гормона желтое тело к секреции прогестерона. Под его влиянием грудные железы выделяют молоко. Пролактин увеличивает молочные ходы. У птиц и грызунов пролактин противодействует фолликулостимулирующему гормону, у крыс он может вызвать мнимую беременность. У голубей пролактин увеличивает зобную железу, печень, поджелудочную железу и кишки (Эванс и сотр., 1941; Лаенс и сотр., 1943).

4. Кора надпочечников вырабатывает три разновидности кортикостероидов под влиянием *адренокортикотропного гормона*, о химическом строении которого уже было сказано в общей части (Эмери и сотр., 1933; Хуссей и сотр., 1933; Фридгуд, 1936). Можно предполагать, что существуют три различных адренокортикотропных гормонов. При помощи *глюкокортикоидов АКТГ* воздействует на углеводный обмен (см. главу о коре надпочечников).

Менее выражено стимулирующее действие АКТГ на секрецию минералокортикоидов. АКТГ усиливает секрецию андрогенных 17-кетостероидов.

5. Действие *тиреотропного гормона* (ТСГ или ТТГ) направлено, в основном, на щитовидную железу, т. к. этот гормон стимулирует рост и деятельность этой железы (Арон, 1929; Бенедикт и сотр., 1930; Шокерт, 1932). Известны, однако, и такие действия тиреотропного гормона, в которых щитовидная железа не принимает участия: под его влиянием, например, возникает экзофтальм у животного даже после удаления щитовидной железы (Лёб и сотр., 1929, 1932; Фридгуд, 1934; Смелсер, 1936, 1939; Аэрд, 1941; Добинс, 1950), увеличивается содержание жиров в крови, печени, селезенке, мышцах и других органах (Добинс, 1946) и повышается уровень ацетона в крови. Проявление его действия у людей в большинстве случаев является результатом усиленной продукции тиреоглобулина, иначе — усиления окислительных процессов, потеря веса, тахикардия, повышенный основной обмен. Новейшие исследования создают впечатление существования специального фактора в аденогипофизе, отвечающего за образования экзофтальма, т. н. *экзофтальмина* (Добинс и сотр., 1953).

6. *Соматотропный гормон* или *фион* (СТГ) действует не на периферические эндокринные железы. Соматотропный гормон проявляет свое влияние на весь организм (Ли и сотрудники 1949) частично непосредственно, частично посредством печени (Сегё и сотр., 1949). Он действует в первую очередь на белковый обмен и через белковый анаболизм (Геблер и сотр., 1937; Ли, 1938; Мирски, 1939; Эванс и сотр., 1948, 1949; Бекс и сотр., 1948) способствует энхондральному окостенению (Сильберберг, 1935; Фрейд и сотр., 1939), усиливает активность остеобластов и тем самым стимулирует

рост костного скелета. Увеличивает объем внутренних органов и вообще мягких частей. Его влияние на углеводный обмен двоякое: с одной стороны, тормозя образование углеводов из белков, он сначала понижает уровень сахара крови. Такое явление наблюдается у растущих животных (Янг, 1945; Гаренстром и сотр., 1949). С другой стороны, обладая контраинсулярным действием, он повышает уровень сахара крови (Скотт и сотр., 1950; Миллмен и сотр., 1950; Янг, 1951). Так как СТГ обладает белково-анаболическим действием, ясно, что под его влиянием снижается уровень остаточного азота и аминокислот крови. Образование противогормонов резко снижает эффективность соматотропного гормона животного происхождения у людей. За последнее время Гемцелль и сотрудники (1958) изучали влияние человеческого соматотропного гормона на людей. По данным этих работ, соматотропный гормон у людей вызывает задержку азота, фосфора и калия и кроме этого оказывает диабетогенное действие.

Из различных факторов неочищенных препаратов передней доли мы здесь останавливаемся только на факторах, действующих на углеводный и жировой обмен. Обычно говорят о *диабетогенном гормоне*, состоящем из двух частей: *одной, действующей на углеводный обмен, и другой, влияющей на обмен жиров*. Фракция, действующая на углеводный обмен, повышает уровень сахара крови, задерживает утилизацию углеводов и обладает контраинсулярной активностью (Хуссей и сотр., 1932; Лукке и сотр., 1933; Эванс, 1933; Барнес и сотр., 1933). Анзельмино и Хоффманн (1933) обнаружили тем не менее в экстрактах аденогипофиза фракцию, действующую в сторону понижения уровня сахара крови (панкреатотропный гормон). Гормон, действующий на жировой обмен (кетогенный гормон, орофизин) был открыт Бёрном и Лингом (1929), а также Хоффманом и Анзельмино (1931). Этот гормон вызывает гиперлипемию, гиперхолестеринемию, гиперкетонемию и кетонурию.

Наши познания в отношении гормонов, действующих на углеводный обмен, и по сей день являются довольно скудными и запутанными, и в настоящее время мы исключаем возможность существования отдельных факторов, как контраинсулярного, гликотропного, гликостатического и гипергликемизирующего. Безусловно, что известные тропные гормоны (АКТГ, ТСГ, СТГ) и являются носителями действия на углеводный обмен.

Интермедин или хроматофор (меланофор) стимулирующий гормон (МСГ). У низших позвоночных этот гормон вызывает распределение меланингранулом в меланофорных клетках, и кожа у этих животных становится темной. То же самое происходит у рыб с красными гранулемами эритрофорных клеток (Атуэлл, 1919; Хогбен, 1924; Спаул, 1925; Цондек и сотр., 1932; Джорс, 1935; и сотр., 1935; Тинг 1952а, в, с; Тинг и сотр., 1953). Этот гормон усиливает адаптационную способность пигментных клеток сетчатки.

Гормоны задней доли. 1. Вазопрессин. Этот гормон вызывает сокращение гладкой мускулатуры в артериях (Росс и сотр., 1930; Эссекс и сотр., 1940), но не повышается кровяное давление у здоровых людей из-за понижения кровенаполнения венечных сосудов (Грольманн и сотр., 1932; Моффет, 1933). После начального замедления учащается пульс, увеличивается ударный объем сердца и потребление кислорода. Перистальтика желудка уменьшается, одновременно усиливается перистальтика и тонкого и толстого кишечника и возникают частые позывы к опорожнению кишечника. Сокращается желчный пузырь (Грубер и сотр., 1929; Квигли и сотр., 1930; Оппенхеймер, 1931; Гутри и сотр., 1936; Мельвилл, 1946; Элсон и сотр., 1939).

2. *Окситоцин* вызывает сокращение мускулатуры матки в зависимости от функционального состояния последней (Эллен и сотр., 1932; Рейнолдс, 1933; Кнаус, 1934; Гейлинг и сотр., 1941; Моар, 1944): минимальное действие наблюдается в первой половине цикла и действие наиболее выражено в начале родов. Этот гормон тормозит перистальтику и ослабляет тонус толстого кишечника (Мельвилл и сотр., 1934; Ларсон, 1941), усиливает отделение молока у кормящей женщины (Отт и сотр., 1910).

3. *Адиуретин*. Изолировать его от вазопрессина до сих пор еще не удалось. Он действует непосредственно на нисходящую часть петли Генле и на дистальные извилистые канальцы, усиливая процессы обратного всасывания воды в канальцах (Бургесс и сотр., 1933; Герш, 1934; Содемен и сотр., 1941; Хер и сотр., 1943; Херрис, 1948с). Видимо, адиуретин обладает и центральным действием, ибо введение его в третий мозговой желудочек является более эффективным, чем парентеральное введение.

За последнее время проводились успешные опыты с целью выявления окситоцина и адиуретина. Это удалось в крови, взятой у людей из *внутренней яремной вены* (Биссет и сотр., 1956). Нельзя провести параллельную изоляцию этих веществ (Биссет и сотр., 1957).

ВЛИЯНИЕ УДАЛЕНИЯ ГИПОФИЗА НА ОРГАНИЗМ

Влияние экспериментального удаления гипофиза зависит от возраста животного в момент гипопизэктомии. *Молодые животные* останавливаются в росте, у них остается пушистая шерсть, они становятся адинамичными, сопротивляемость организма по отношению к инфекциям падает, плохо переносят нагрузки и плохо развиваются половые органы. Интересно, что у молодых крыс рост продолжается и после гипопизэктомии до тех пор, пока животные не достигают 75 г веса, и только тогда рост прекращается. Если к моменту гипопизэктомии они уже достигли этого веса, то дальше уже не растут.

Наиболее характерные изменения у *взрослых животных* после гипопизэктомии следующие: редеет волосяной покров, наблюдаются также ослабление мышечной силы и сопротивляемости. Щитовидная железа, кора надпочечников и гонады у этих животных подвергаются атрофическим изменениям. Атрофируются, кроме этого, еще и печень, селезенка и почки. Такие животные рано погибают. На почве отсутствия тропных гормонов и факторов обмена веществ у этих животных развивается комплексное нарушение обмена веществ с атрофией гонадов. Расстройство углеводного обмена характеризуется повышенной толерантностью к углеводам, низким уровнем сахара крови натощак, уплощенной сахарной кривой и повышенной чувствительностью к инсулину. У гипопизэктомизированных животных не наблюдается гипергликемии после удаления поджелудочной железы (собака Хуссея). У гипопизэктомизированных животных быстро истощаются запасы гликогена в печени и мышцах после кратковременного голодания. На почве недостаточности соматотропного гормона нарушается белковый обмен, и животные, голодающие после гипопизэктомии, выделяют меньше эндогенного азота, чем в норме, т. к. запасов белка у них тоже меньше. Гипопизэктомия вызывает снижение уровня жирных кислот и общего жира крови и задерживает возникновение липемии и жирового перерождения печени после удаления поджелудочной железы. Животные после гипопизэктомии теряют в весе. Если наблюдается прибавление в весе, это значит, что повредился гипоталамус. Животные в этом случае прибавляют в весе из-за полифагии и пониженной мышечной работы. После гипопизэктомии у большинства животных отмечается временная полиурия. Условием возникновения постоянной и выраженной полиурии является то, чтобы после гипопизэктомии часть ткани передней доли осталась нетронутой (Канн, 1918). Удаление щитовидной железы задерживает начальную полиурию. Потребление кислорода резко падает, и температура тела у этих животных становится субнормальной. Выпадает метаморфоз у головастиков. У подопытных животных отмечается анемия. Бросается в глаза атрофия внутренних органов. После гипопизэктомии выпадают половой цикл. Под влиянием гипопизэктомии у большинства животных возникают выкидыши в первой половине беременности, в то время как во второй половине беременность уже

не прерывается, но плод обычно перенашивается. После родов отделение молока наблюдается даже после гипофизэктомии под влиянием пролактина, образовавшегося плацентой (Ашнер, 1910; Бенедикт и сотр., 1912; Фостер и сотр., 1926; Брейер и сотр., 1935; Ли и сотр., 1936; Лонг и сотр., 1936; Грили, 1940; Мейер и сотр., 1937; Таурос и сотр., 1946).

Подобные изменения наступают у людей после удаления гипофиза по поводу опухолей, далее после разрушения передней доли и перерезки ножки гипофиза (Рассел, 1956).

НЕКОТОРЫЕ НОВЫЕ СПОСОБЫ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ГИПОФИЗА

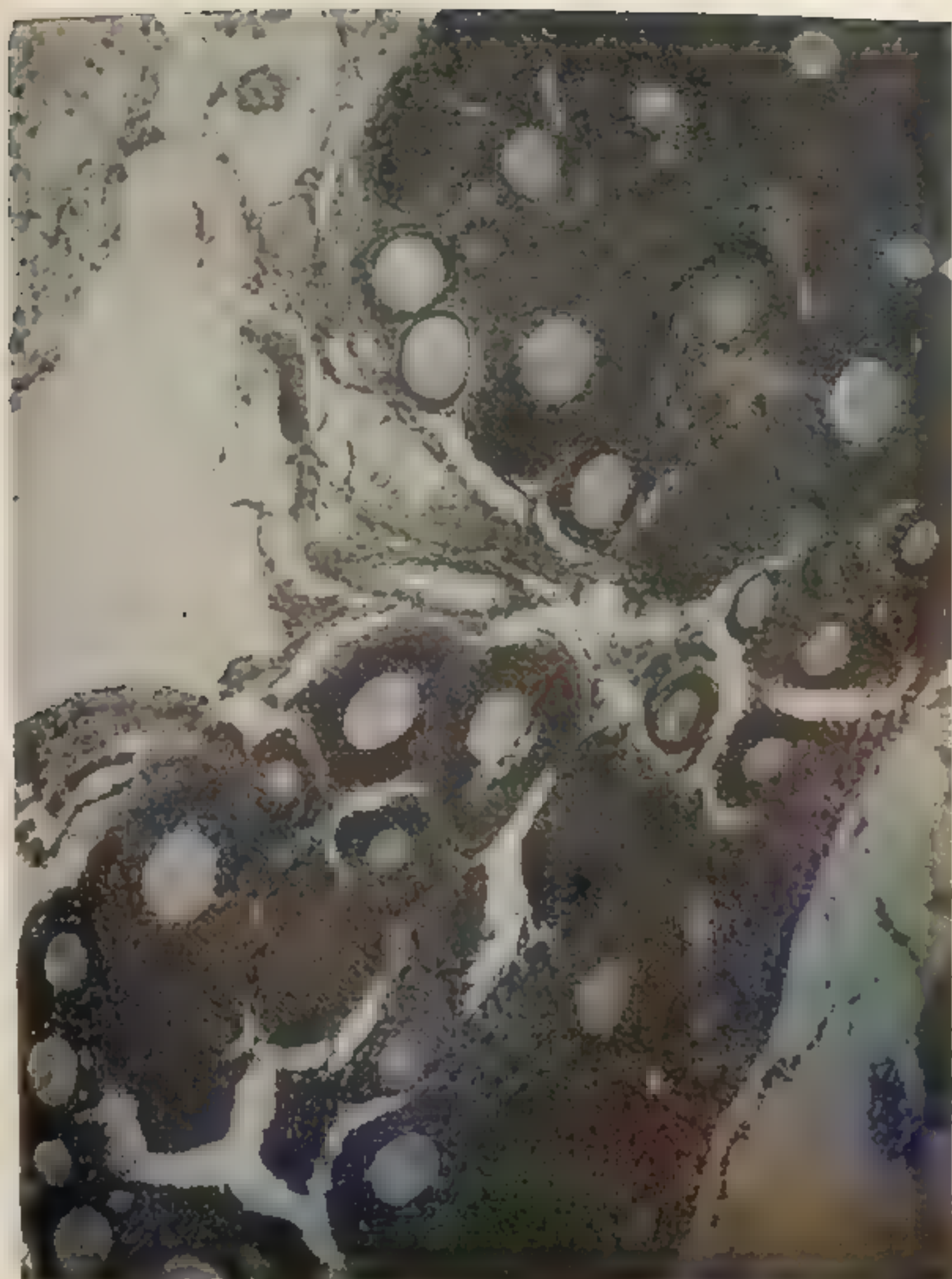
Лечебное применение тропных гормонов гипофиза означало огромный шаг вперед в лечении невроэндокринных заболеваний, сущность которых состояла в пониженной работе периферических эндокринных желез. Введение этих тропных гормонов для деятельности аденогипофиза означало такое же замещение, как, например, введение эстрина для яичников. В 1937 году, когда мы начали изучать вопрос кетоза, мы ставили перед собой цель найти способ стимуляции гипофиза (Юлес и сотр.). Нам удалось доказать, в результате наших экспериментов, что кетозы любого происхождения стимулируют работу базофильных клеток передней доли гипофиза. Кетогенная диета или кетоз при сахарном диабете одинаково усиливают выделение



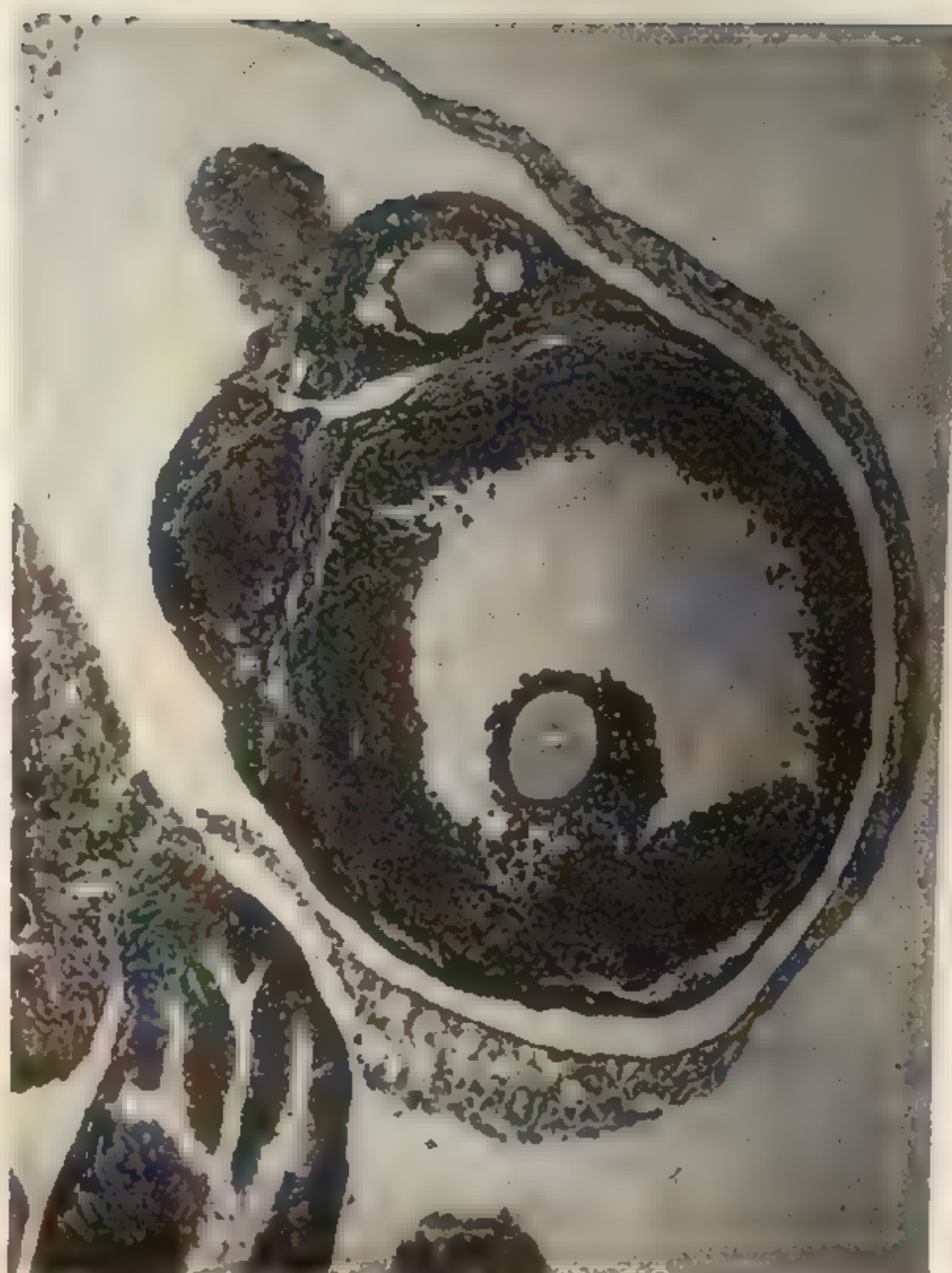
Рис. 53а. Усиление выделения ФСГ под влиянием кетогенной диеты
Внутренние половые органы у инфантильной мыши после введения мочи женщины, находящейся на кетогенной диете

фолликулостимулирующего гормона (рис. 53а, б), тиреотропную функцию, а также отделение диабетогенной фракции (рис. 54) и, по всей вероятности, АКТГ (рис. 55) (Юлес, 1940, 1942а, б; Юлес и Винклер, 1947; Юлес и Самари, 1951). Эти эксперименты имеют не только лечебное, но и диагностическое значение постольку, поскольку кетогенная диета не усиливает выделения фолликулостимулирующего гормона. Это подтверждает подозрение относительно гипofункции передней доли гипофиза. У лиц с усиленным выделением ФСГ под влиянием кетоза ни в коем случае не может быть тяжелой гипofункции передней доли.

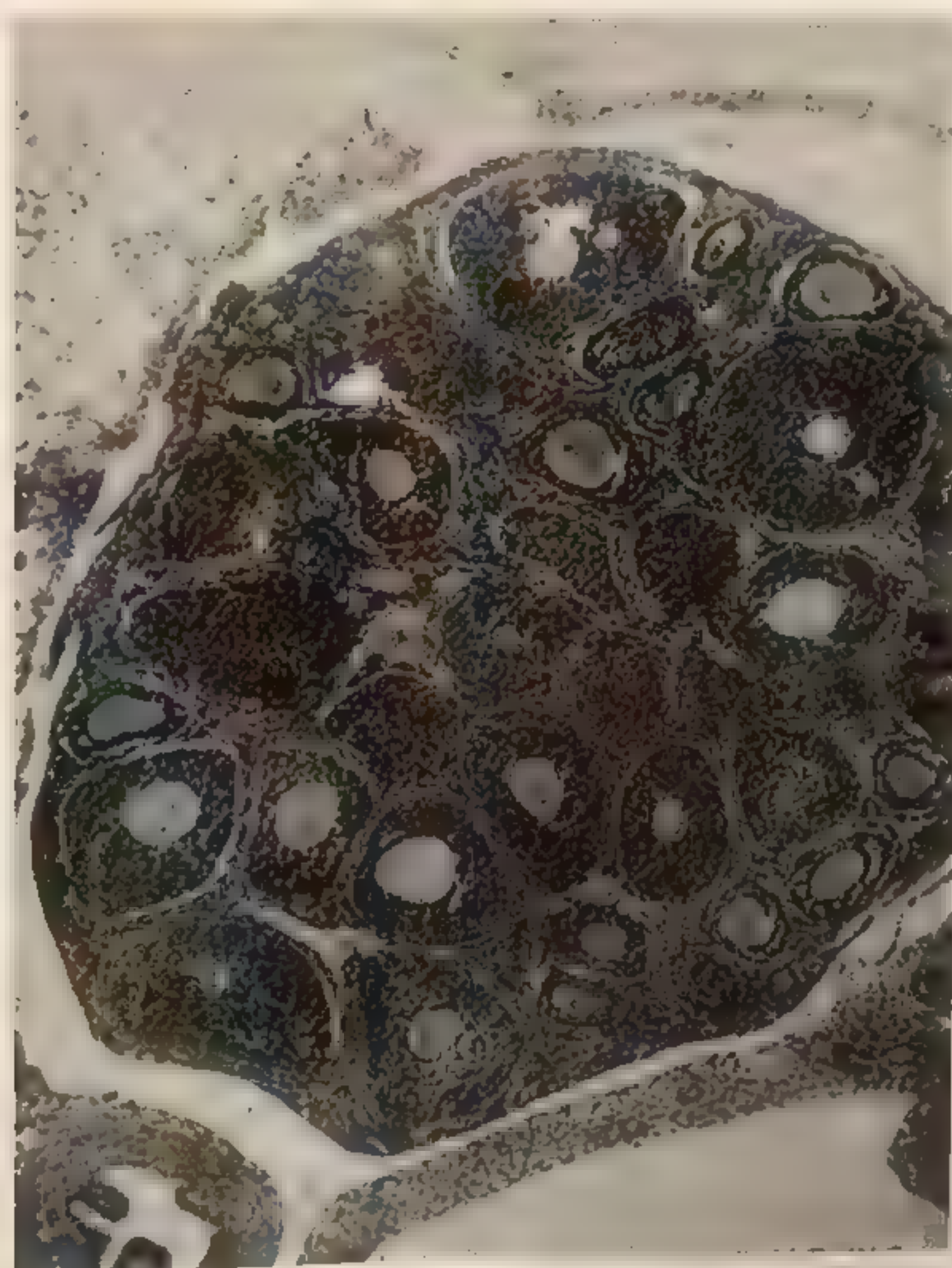
Грани между гормонами, витаминами и ферментами все больше стираются. Это положение подтверждается опытами, проводимыми в отношении витамина B_1 , где было доказано, что витамин B_1 тормозит функцию отделения ФСГ в аденогипофизе у людей (рис. 56). По данным экспериментов на животных, это действие объясняется тем, что витамин B_1 , усиливая работу



1



2



3

Рис. 536. Усиление выделения ФСГ под влиянием кетогенной диеты

Микрофотограммы: 1. яичник инфантильной мыши, 2. после введения мочи женщины, находящейся на кетогенной диете; 3. результат введения мочи, взятой через неделю после диеты

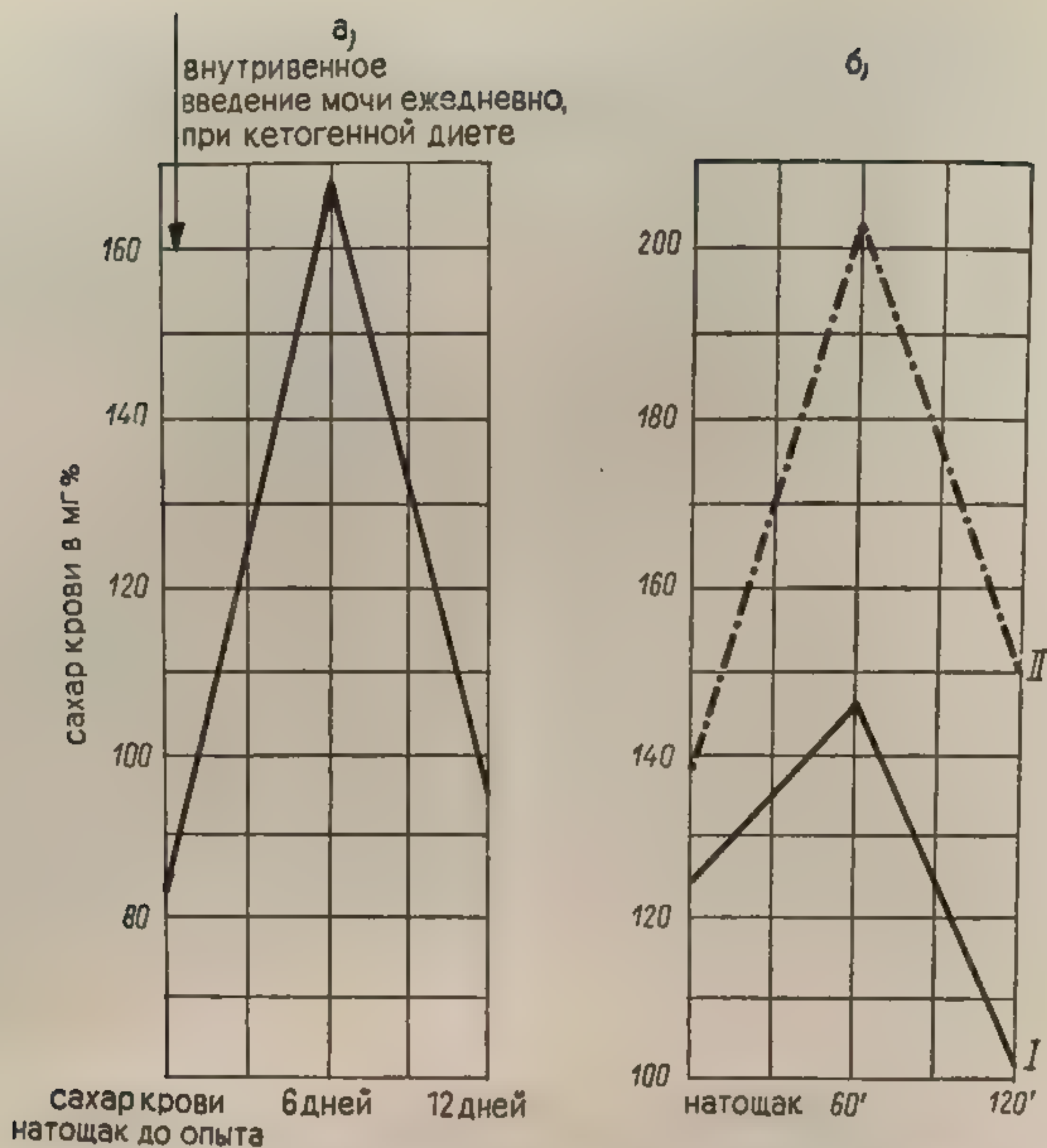


Рис. 54. Кетогенная диета усиливает выделение диабетогенных факторов

а) Действие мочи женщины, находящейся на кетогенной диете, на уровень сахара крови натощак у кролика. Кролики получали по 10 мл мочи в течение 12 дней. б) Действие кетогенной диеты на уровень сахара крови у кролика в остром эксперименте. I. Двухчасовая сахарная кривая кролика после введения 10 мл нормальной мочи. II. Двухчасовая сахарная кривая кролика после введения мочи того же лица, но находящегося на кетогенной диете

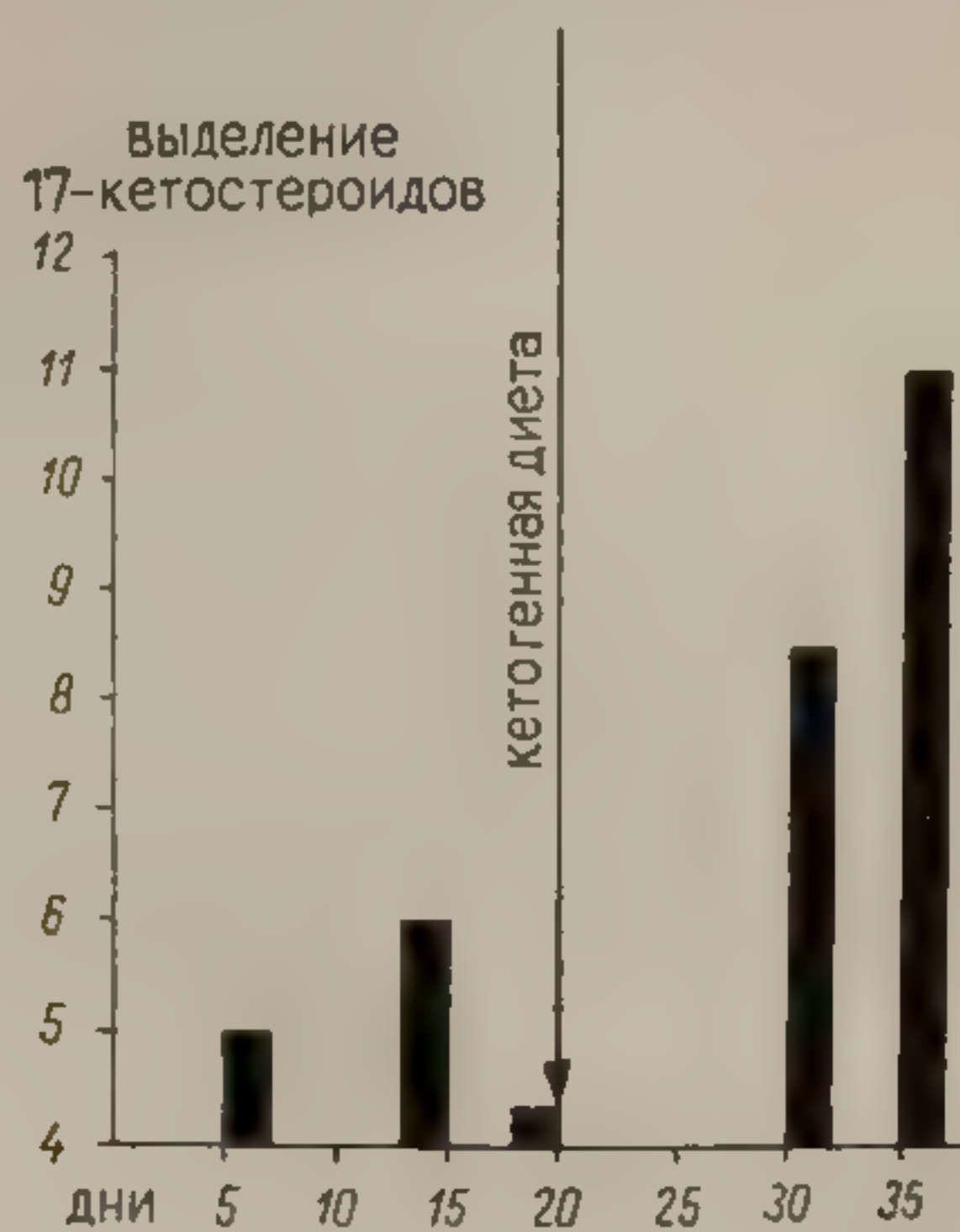
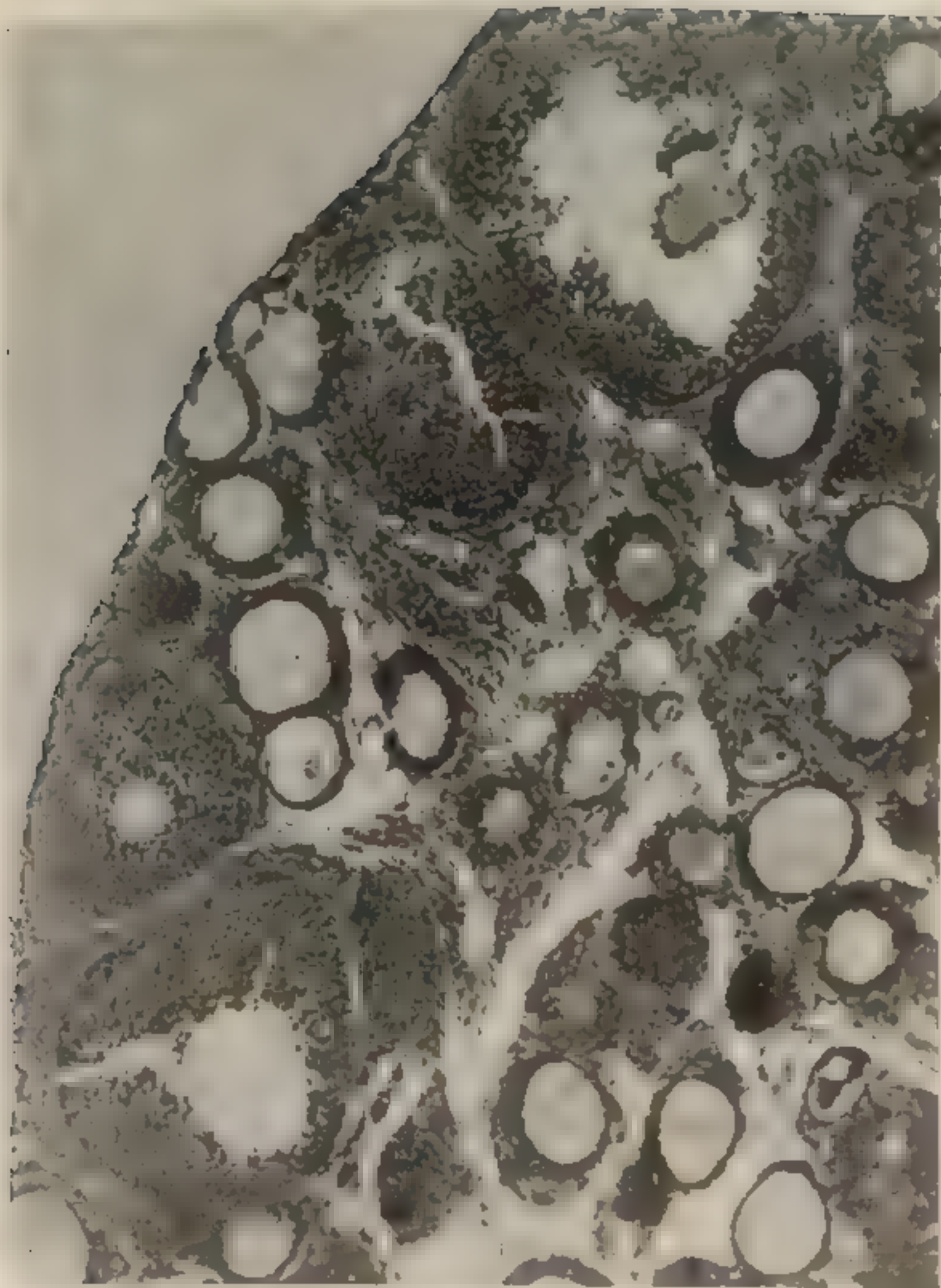
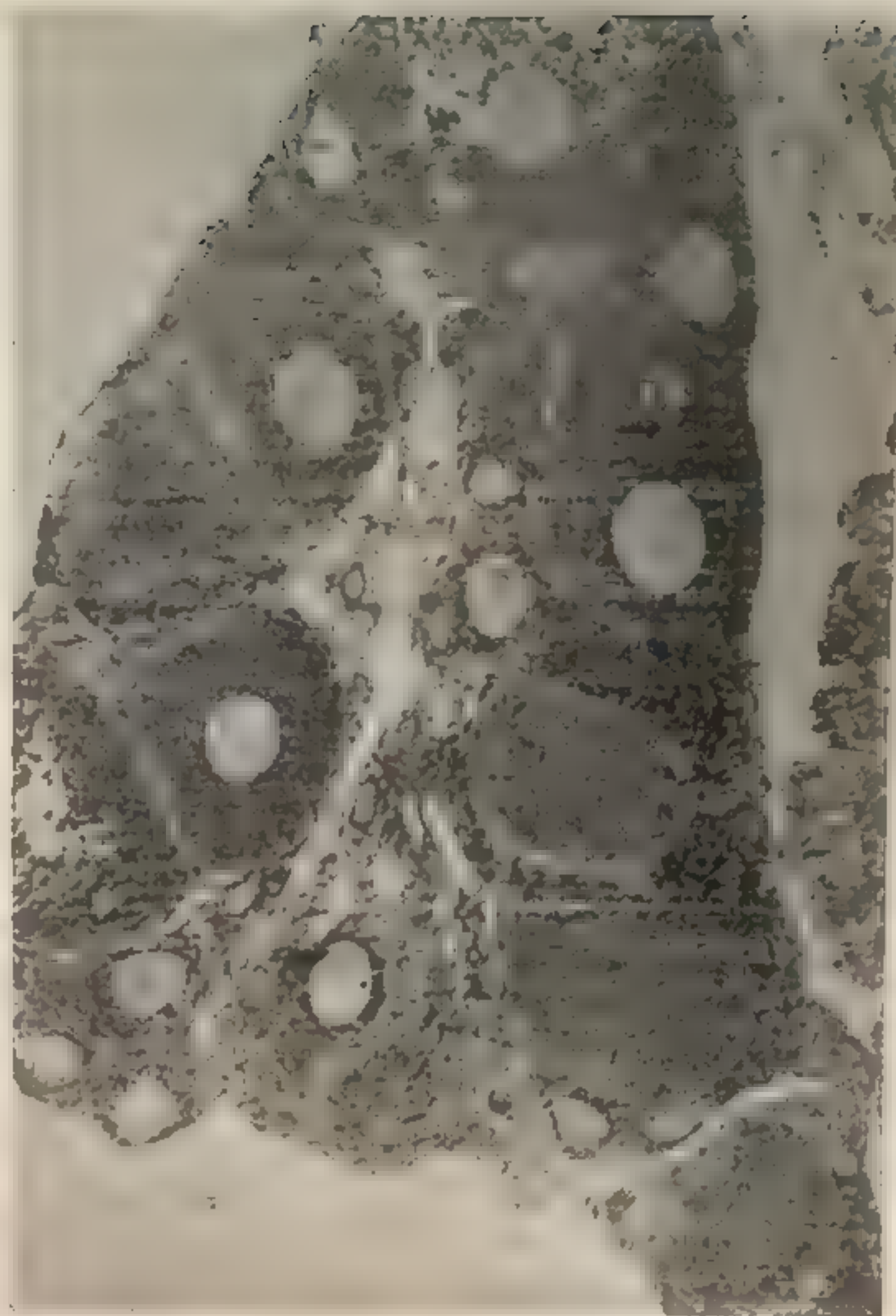


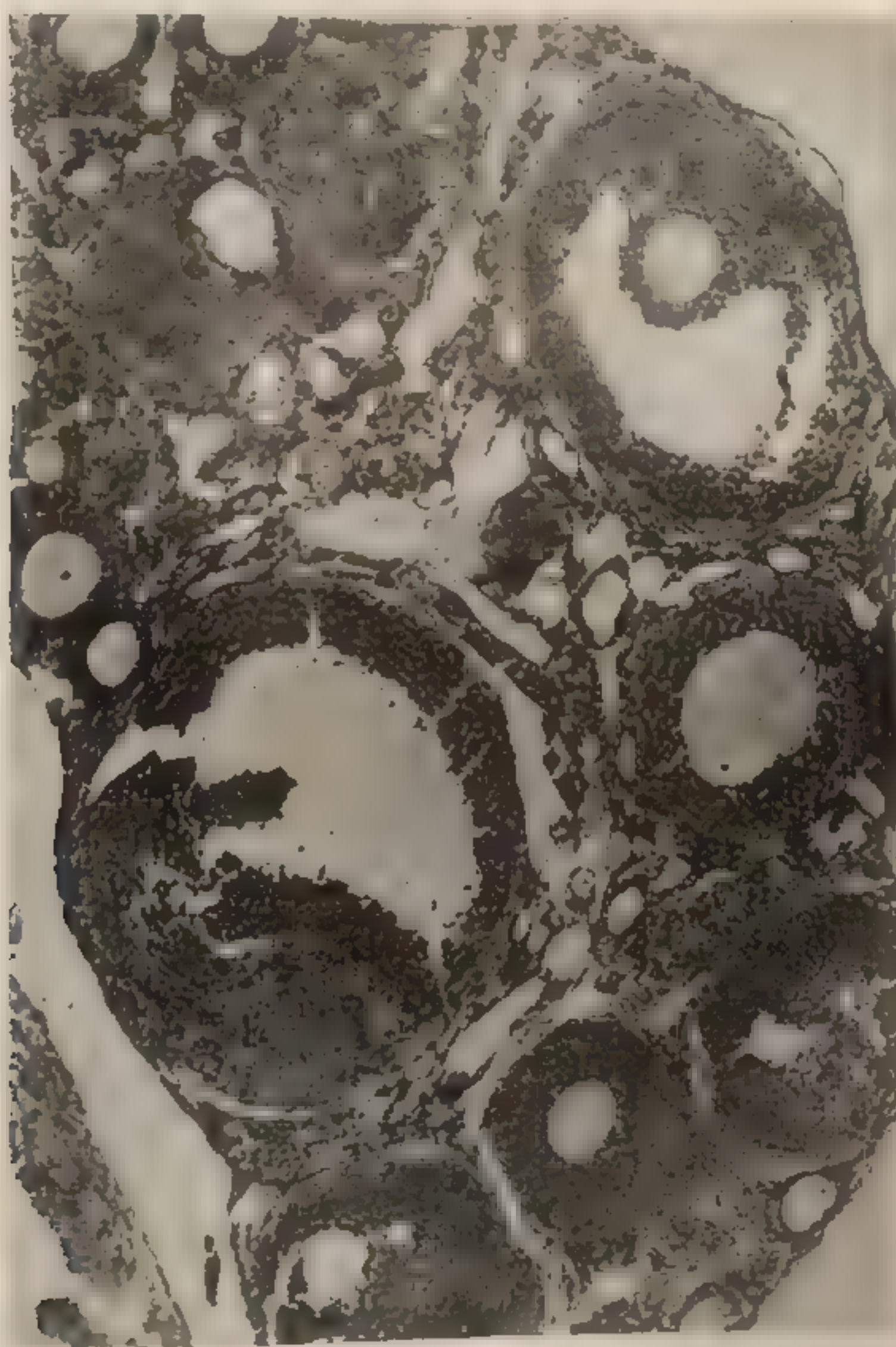
Рис. 55. Кетогенная диета усиливает выделение 17-кетостероидов



1



2



3

Рис. 56. Витамин B_1 задерживает выделение ФСГ аденогипофизом
1. Яичники инфантильной мыши после введения мочи женщины, находящейся в климаксе. 2. Яичник
мыши после введения мочи женщины, получающей витамин B_1 . 3. Результаты, полученные через
неделю после прекращения введения витамина B_1

эозинофильных клеток передней доли, вторично задерживает базофильную функцию. Совместно с Винклер мы доказали лютеинизирующее действие витамина B_1 (Юлес, 1942с, 1943, 1945; Юлес и Винклер, 1946, 1952). По более поздним данным, можно сказать, что лютеинизирующее действие витамина B_1 проявляется только при сохранении соединения между гипофизом и гипоталамусом (Юлес, Ковач, Давид, 1960). Эти эксперименты легли в основу значительных лечебных успехов в ряде эндокринных нарушений (Юлес и сотр., 1950).

Позже нами было доказано, что витамин B_1 , противодействуя диабетогенной фракции передней доли, снижает уровень сахара в отдельных слу-

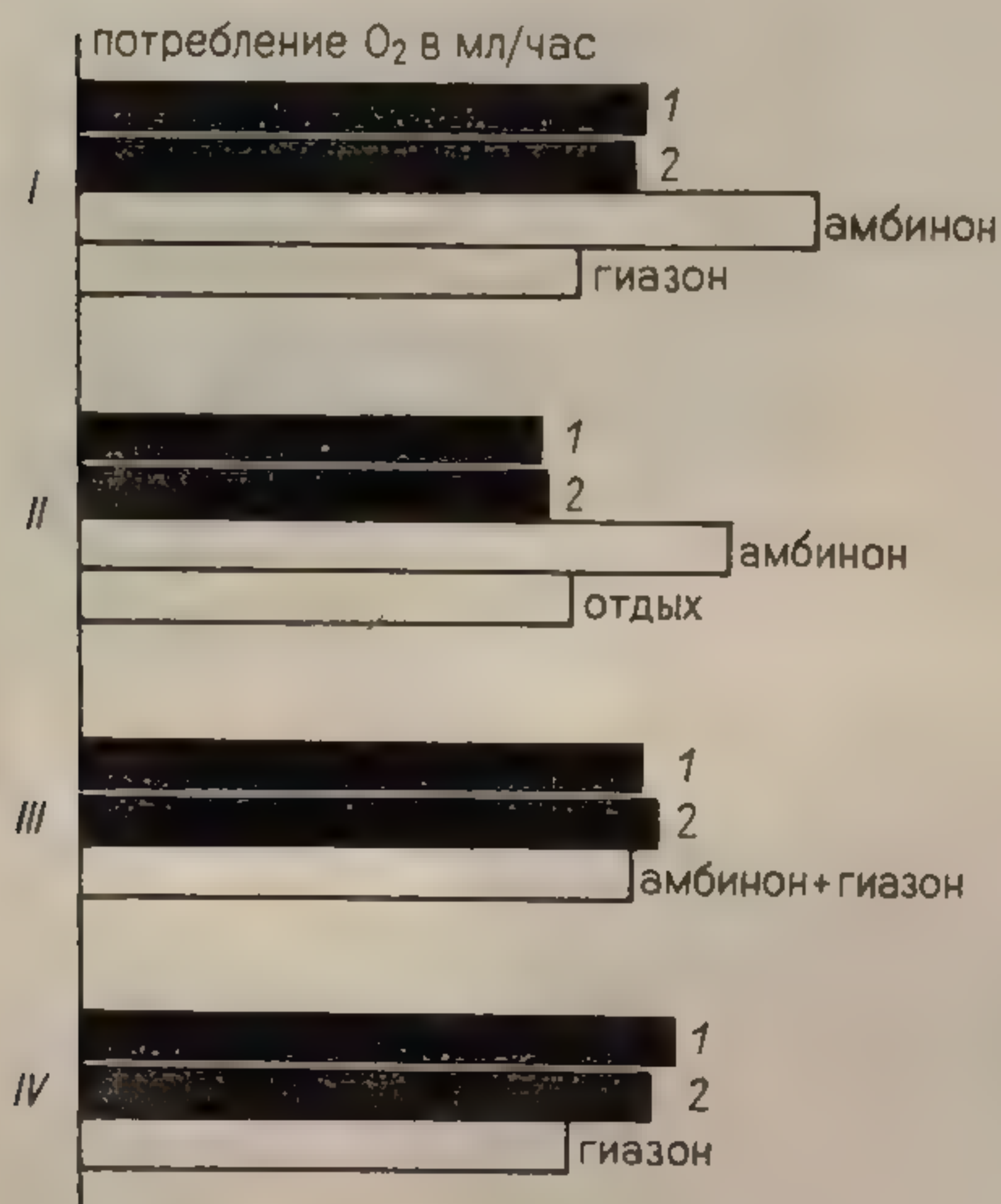


Рис. 57. Гиалуронидаза тормозит действие тиреотропного гормона и снижает потребность организма в кислороде

Черные столбики означают потребление кислорода у морских свинок до опыта (определения проводились в два разных дня). 1. После введения амбинона животные получили гиазон. 2. После амбинона животные отдыхали. 3. Амбинон и гиазон вводились одновременно (в различных шприцах). 4. Животные получили только гиазон

чаях сахарного диабета (Юлес и сотр., 1948; Юлес и сотр., 1949; Юлес, 1949; рис. 38). Нами был разработан способ дифференциальной диагностики между гипофизарным и панкреатогенным диабетом. В первом случае мы встречаемся с чувствительностью к витамину B_1 и резистентностью к инсулину, в последнем случае, наоборот, больные резистентны к витамину B_1 и чувствительны к инсулину. Доказано, что и у людей и у животных после пересадки гипофиза картина изменяется и чувствительность к инсулину сменяется резистентностью и резистентность к витамину B_1 — чувствительностью (рис. 39, 41, 42). Наш способ позволяет дифференцировать т. п. стероидный диабет. Если диабетик с резистентностью к инсулину проявляет резистентность и к витамину B_1 , то весьма вероятно, что у него имеется стероидный диабет.

Наши новейшие исследования посвящены взаимосвязи гормонов с энзимами (Юлес и сотр., 1954). Исходя из факта, что в организме наблюдается одновременное увеличение количества тиреотропного гормона и гиалуроновой кислоты, далее, что существует определенное сходство в химическом

отношении между тиреотропным гормоном (гликопротеид) и гиалуроновой кислотой (мукополисахарид), мы доказали, что *гиалуронидаза тормозит тиреотропную функцию* и снижает потребность организма в кислороде (рис. 57). Исследования в отношении выяснения механизма действия еще не закончены, но уже можно сказать, что под влиянием действия гиалуронидазы из гипофиза морской свинки исчезают клетки, дающие положительную окраску по Шиффу и базофильный коллоид (рис. 58). В щитовидной железе у этих животных наблюдаются резко расширенные ацинусы, заполненные коллоидом (гипофункция, рис. 59). В 6 случаях прогрессирующего экзофтальма у людей внутримышечное введение гиалуронидазы в остром опыте вызывало уменьшение экзофтальма на 1—2 мм. Наши результаты были подтверждены работами *Граф* (1955) и *Содораи* (1956). Помимо лечебного применения, наши опыты имеют и диагностическую перспективу. Последние опыты доказывают периферическое действие гиалуронидазы, т. к. у крыс она может противодействовать влиянию метилтиоурацила в отношении гиперплазирующего действия на щитовидную железу. Под влиянием гиалуронидазы, значительно повышается уровень холестерина в сыворотке.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ГИПОТАЛАМУСА

Литература по вопросам клиники заболеваний гипоталамуса постоянно обогащается. Авторы упоминают обычно 5 групп синдромов, из которых только одна группа связана с раздражением гипоталамуса. Остальные несомненно связаны с повреждением отдельных частей гипоталамуса. 1. *Повреждение передней части гипоталамуса* влечет за собой возникновение *продолжительного лихорадочного состояния* как у людей, так и в эксперименте на животных. *Повреждение задних ядер*, наоборот, сопровождается гипотермией. 2. Другим классическим гипоталамическим синдромом считается *несахарный диабет* с истощением организма. 3. *Адипозогенитальная дистрофия* связана в первую очередь с повреждением серого бугра. 4. *Опухоли, разрушающие задние гипоталамические ядра*, сопровождаются патологической сонливостью и почти всегда гипотермией. 5. Многие авторы наблюдали приступы т. н. автономной эпилепсии, связанные с периодическими возбуждениями гипоталамуса (*Пенфилд*, 1929; *Кушинг*, 1932b). Все эти гипоталамические синдромы сопровождаются изменениями личности.

В возникновении гипоталамических синдромов играют роль следующие причины:

1. *Травмы*. Переломы основания черепа часто лежат в основе заболеваний гипоталамуса.

2. *Дегенеративные изменения* со стороны ядер гипоталамуса. Диффузное разрушение клеток гипоталамуса очень часто наблюдается при сахарном диабете, гиперинсулинизме и хроническом алкогольном отравлении.

3. Из *инфекционных заболеваний* могут привести к возникновению гипоталамических синдромов *сифилис* (гуммы), *туберкулез* (в основном базиллярные менингиты), *энцефалиты* (диэнцефалиты) и *менингиты*. Как редко встречающиеся этиологические факторы рассматриваются *брюшной тиф*, *скарлатина* и *паротиты*. В связи с одним случаем можно было думать и о роли *токсоплазмоза*, имевшего место во внутриутробной жизни.

4. Опухоли часто являются причиной повреждения гипоталамуса. На работу гипоталамуса воздействуют, однако, не только опухоли, расположенные в области гипоталамуса, но и все опухоли, преграждающие путь к оттоку спинномозговой жидкости и вызывающие тем самым образование внутренней гидроцефалии.

ДИАГНОСТИКА ГИПОТАЛАМИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ТЕПЛОВОГО ОБМЕНА

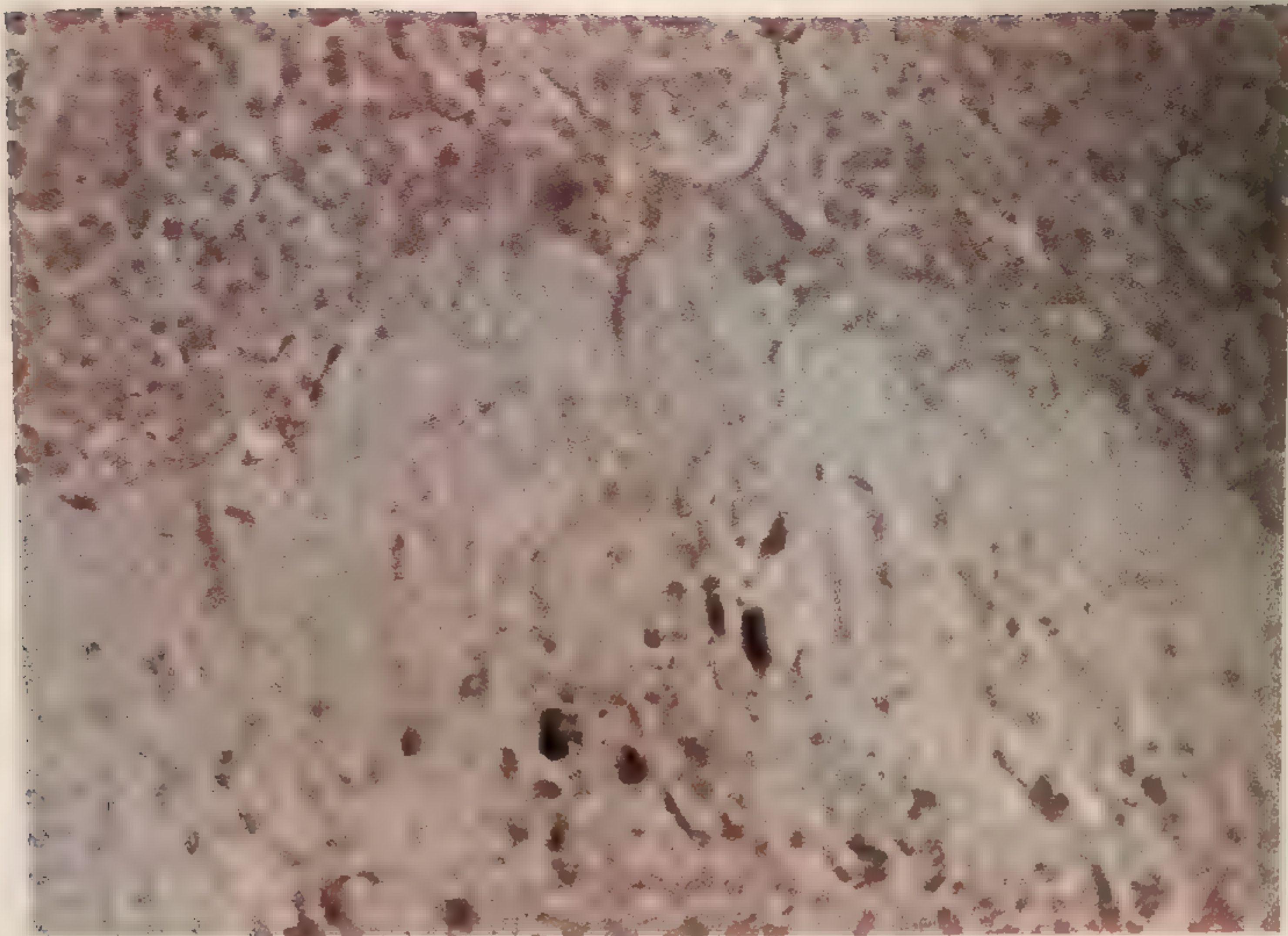
В диагностике гипоталамических расстройств теплового обмена мы можем опираться на следующие данные: 1. В анамнезе у этих больных часто фигурируют лихорадки по неизвестной причине; несмотря на лихорадочное состояние, больные чувствуют себя сравнительно удовлетворительно. Они часто жалуются на нестерпимые головные боли и ухудшение зрения. 2. Обследование больных обычно ничего не дает.

Температура варьирует от субфебрильности до гиперпирексии, может иметь постоянный характер или быть интермиттирующей или септической. Рентген при помощи простого профильного снимка обнаруживает обызвещенную опухоль (краниофарингеому); в других случаях иногда приходится сделать энцефалографию или ангиографию. Лихорадочное состояние связано с повреждением переднего гипоталамуса (т. е. части, несущей парасимпатическую функцию), поэтому вряд ли будет иметь успех применение парасимпатико-миметических средств. В этом случае может помочь проба со стильбеном: вводится ежедневно по 5 мг фолликулярного гормона в течение 4—5 дней. Постепенное снижение или же нормализация температуры говорит в пользу гипоталамического происхождения (см. общую часть). В диагностике можно воспользоваться пробой Холло, т. е. дачей амидазофена и препаратов опия. Гипоталамическое повышение температуры иногда снижается под влиянием дачи резерпина. 3. Мы разыскиваем *сопутствующие симптомы* гипоталамического происхождения: ожирение или исхудание, расстройства половой функции, нарушения водного обмена, гликозурию, пониженный основной обмен и изменение личности. 4. Иногда можно обнаружить изменения глазного дна или выпадение поля зрения.

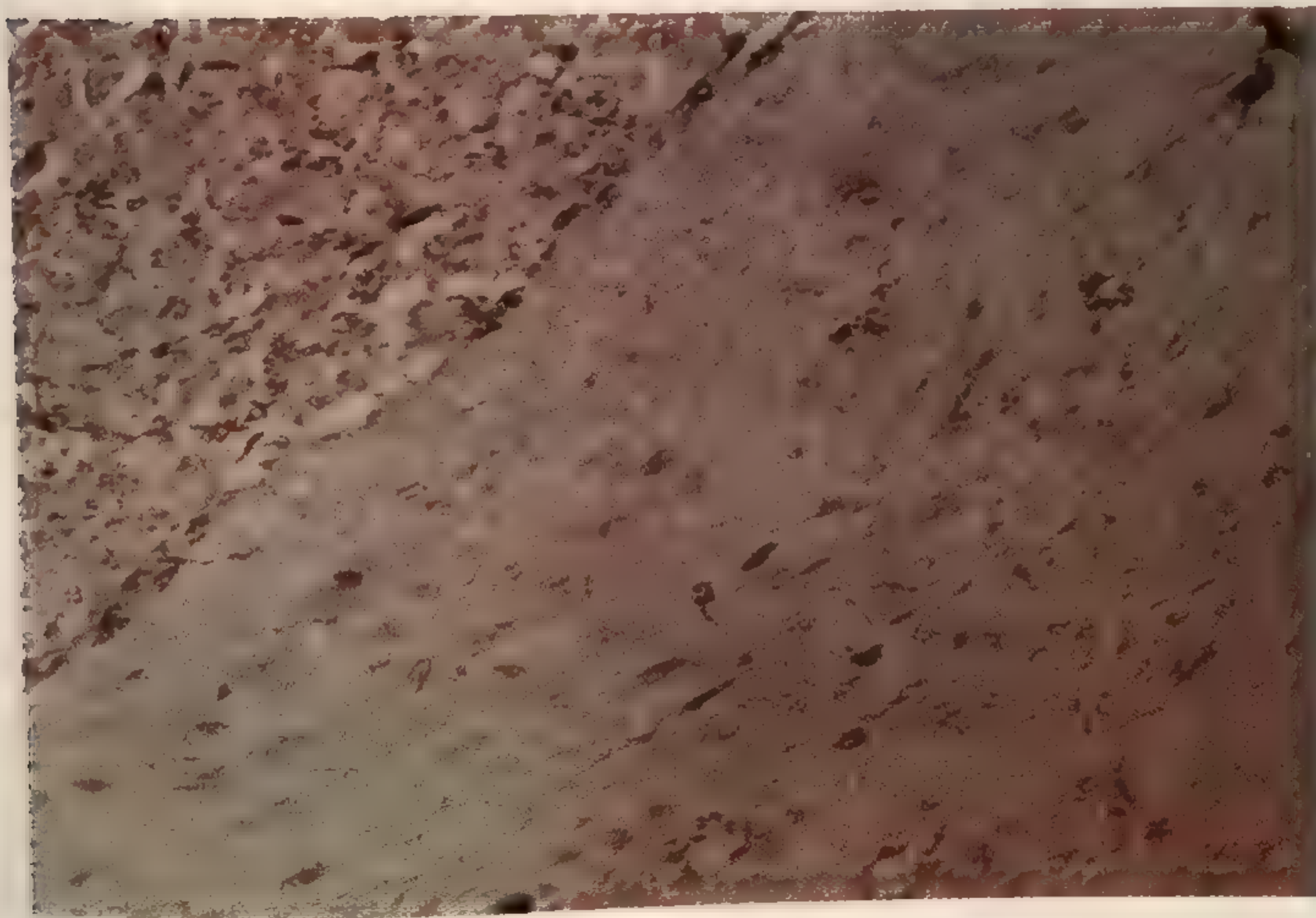
Принимая все это во внимание, можно подтвердить или опровергнуть предположение о гипоталамическом происхождении лихорадочного состояния, но надо помнить, что повышение температуры может быть и при нормальном состоянии гипоталамических ядер, например тогда, когда тормозное влияние коры головного мозга не осуществляется из-за повреждения кортикогипоталамических путей.

ДИАГНОСТИКА НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

Несахарный диабет является заболеванием, характеризующимся выделением большого количества мочи с низким удельным весом и потреблением больших количеств жидкостей. Патологической основой этого заболевания является повреждение tractus supraopticohypophyseus или нейронов (nucleus supraopticus), или эффекторного органа, невригипофиза.



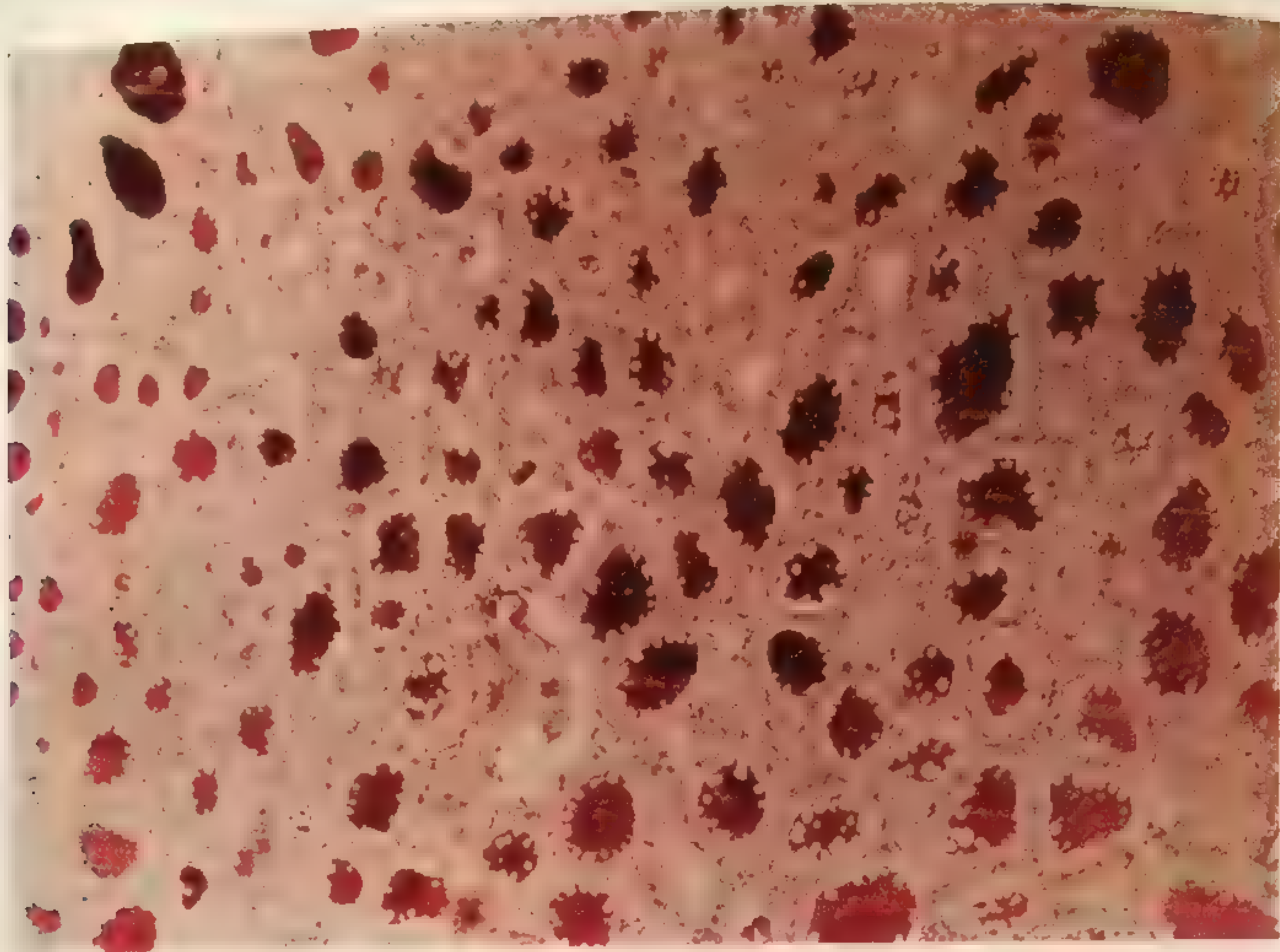
a



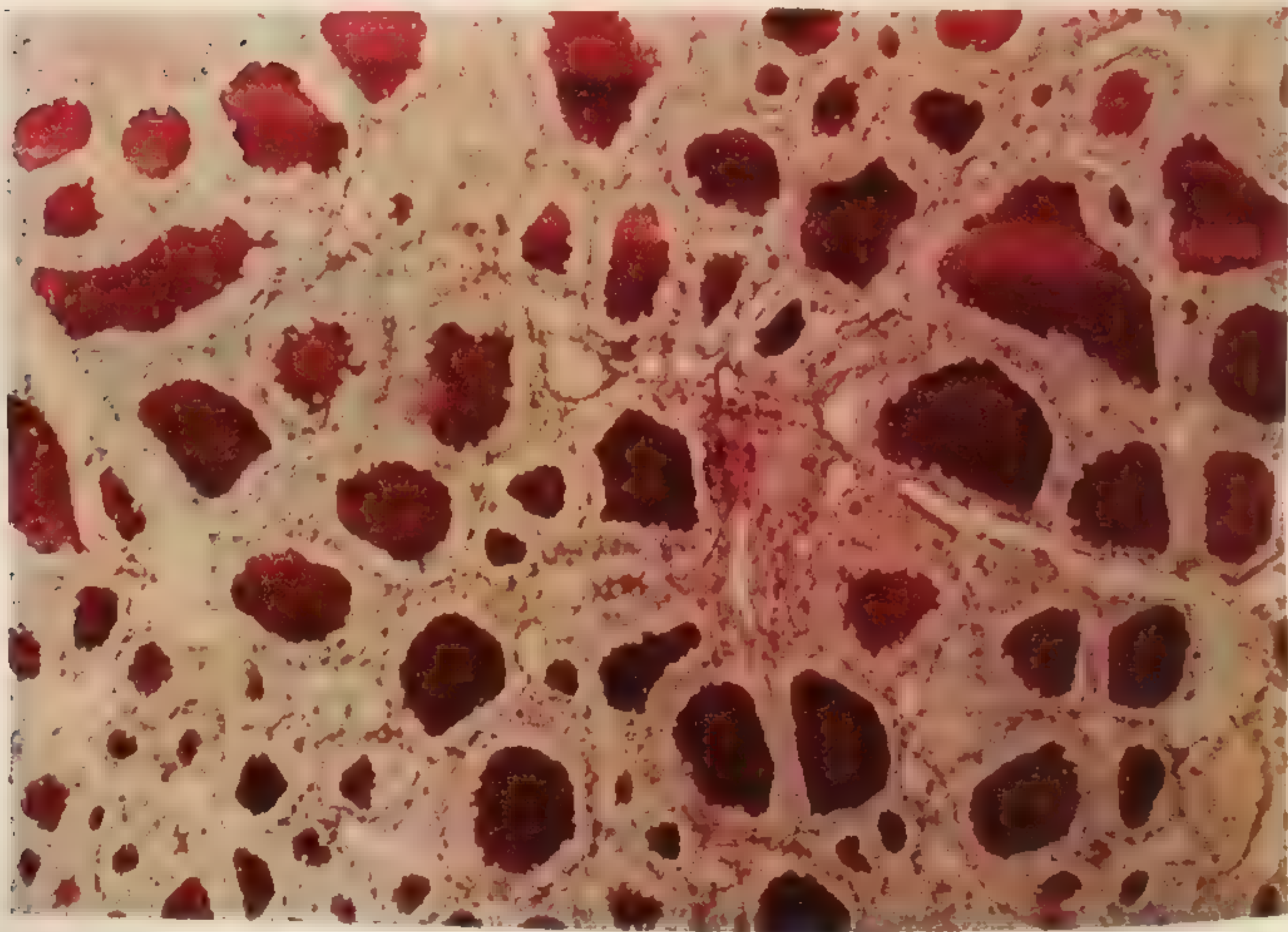
б

Рис. 58

а) Гипофиз нормальной морской свинки, б) под воздействием гиалуронидазы базофильный коллоид исчезает из гипофиза



a



б

Рис. 59

а) Щитовидная железа нормальной морской свинки, б) под влиянием воздействия гиалуронидазы наблюдается увеличение тела ацинусов в щитовидной железе с одновременным наполнением ее коллоидом

Заболевание встречается в любом возрасте, но болезнь начинается чаще всего в возрасте около 20 лет (Джонс, 1944). Мужчины заболевают чаще, чем женщины.

Любой процесс, способный вызывать вышеупомянутые поражения, может стать *этиологическим фактором* (Финк, 1928; Варкани и сотр., 1939; Джонс, 1944). Ведущими этиологическими факторами являются: *инфекции, опухоли и травмы*. Кроме тяжелых повреждений основания черепа, иногда незначительные на вид сотрясения мозга тоже могут быть причиной возникновения несахарного диабета.

В отдельных случаях несахарного диабета можно встретиться с *наследственностью* (Блотнер, 1942b). Имеются, несомненно, гипоталамические синдромы, начало которых связано с внутриутробной жизнью. Таковыми являются, например, синдром Лауренс—Мун—Бидля и, возможно, болезнь Хан—Шюллер—Кристиана, часто сопровождающиеся несахарным диабетом. Являются ли эти заболевания «гено-генетическими», как предполагает Кавадиас, или они возникают в результате внутриутробной инфекции — решить в настоящее время еще невозможно.

В клинике мы обычно встречаемся либо с внезапно, либо с постепенно начинающимися формами. Наблюдаются случаи, особенно травматического происхождения, со склонностью к спонтанному выздоровлению. Чаще всего заболевание является неизлечимым. Очень редко встречается интермиттирующая форма, где улучшение и ухудшение периодически чередуются. Во время активной стадии в сыворотке больных содержится вещество, тормозящее действие адиуретина (Радзерфорд и сотр., 1941).

Жалобы: больные жалуются на нестерпимую жажду, заставляющую их пить любую попадающую им под руки жидкость (из ванной, вазы из-под цветов и т. п.). Из-за постоянной жажды и частых мочеиспусканий больные не могут спать. Они жалуются на сухость кожи, слизистых оболочек и конъюнктивы. Больные несахарным диабетом никогда не потеют. Питание, из-за необходимости все время пить воду, становится для них второстепенным делом. Часто бывают жалобы на запоры (недостаток тонизирующего гладкую мускулатуру вещества?) и на большую слабость. Упорные головные боли и расстройство зрения возбуждают подозрение в отношении опухоли. Семейная встречаемость облегчает диагноз.

Данные обследования больных. В части случаев бросается в глаза исхудание. В других случаях встречается ожирение на почве гипоталамической полифагии. Ожирение возникает обычно по церебральному (экссессивному) типу, у молодых больных оно может быть по фрёлиховскому типу. Во время осмотра может бросаться в глаза сухость кожи и слизистой оболочки рта. Наличие экзофтальма и увеличенных лимфатических узлов направляют внимание врача на возможность болезни Хан—Шюллер—Кристиана. В случае опухоли рентгеновское исследование может дать ценные сведения.

Лабораторные данные. Удельный вес мочи очень низок и колеблется в пределах от 1001 до 1005. Суточное количество мочи — в пределах от 3 до 40 литров. В моче обычно никакие другие патологические изменения не отмечаются.

Положительная реакция Вассермана может дать ответ в отношении этиологии, и в этом случае прогноз более благоприятен.

Очень ценными являются различные функциональные пробы.

Проба с отнятием воды (Браун и сотр., 1944). Больные не пьют воду до тех пор, пока жажда не становится нестерпимой. Нельзя злоупотреблять этой пробой и долго заставлять больных воздерживаться от приема воды, ибо могут возникнуть тяжелые симптомы: тошнота, рвота, поносы, мышечные судороги, тахикардия, головные боли, потение, психическое возбуждение и коллапс. До начала пробы следует измерить удельный вес, определить число эритроцитов, концентрацию гемоглобина и концентрацию белков сыворотки. По окончании пробы эти анализы проводятся повторно. Под влиянием отнятия воды удельный вес мочи у здоровых людей превышает 1020. Число эритроцитов, концентрация гемоглобина и белков сыворотки не изменяется. У больных несахарным диабетом почечные канальцы не в состоянии обратно всасывать воду, и поэтому для возмещения убытка воды организм отнимает ее откуда только можно, в том числе и из крови. В результате этого удельный вес мочи не повышается, несмотря на отнятие воды, выше чем 1006—1010, но, как признак гемоконцентрации, отмечается увеличение числа эритроцитов, концентрация гемоглобина и белков крови и повышение точки замерзания.

Внутривенная (Картер и сотр., 1947) и *пероральная нагрузка солью* (МэкГевек и сотр., 1942). После внутривенной нагрузки солью уменьшается количество выделенной мочи у здоровых людей, в то время как больные несахарным диабетом выводят мочу в неизменном количестве и во время, и после опыта. Диурез немедленно уменьшается после приема нюхательного порошка задней доли. Определяется концентрация поваренной соли в моче и сыворотке до и после пероральной нагрузки. У здоровых людей концентрация поваренной соли повышается и в моче и в сыворотке после нагрузки, но выделение поваренной соли за определенный промежуток времени (минута) остается неизменным. В противоположность этому, у больных несахарным диабетом увеличивается концентрация поваренной соли в сыворотке, в то время как ее концентрация в моче остается неизменно низкой. Выделение соли за минуту слегка увеличивается.

Проба с ограничением поваренной соли (МэкГевек и сотр., 1942). При этой пробе исследуется влияние минимального (1,5 г за сутки) количества поваренной соли, принятого с пищей в течение нескольких дней, на полиурию больных. Диурез при такой пробе у здоровых не изменяется. Больные несахарным диабетом в ответ на пониженный прием поваренной соли реагируют уменьшением диуреза и снижением концентрации хлоридов в моче.

Консилиум специалистов. При диагностике мы нуждаемся в первую очередь в помощи невролога и офтальмолога. Если возникает необходимость в проведении энцефало-, вентрикуло-, артерио- или флебографического исследования, лучше, если их проводит невролог или нейрохирург.

Диагноз несахарного диабета на основании жалоб больных и лабораторных исследований обычно не представляет трудностей. При этом заболевании мы обыкновенно не встречаемся с ранними признаками, ибо и полиурия и полидипсия имеются уже с самого начала заболевания. Может быть, что полиурия со временем усиливается. Фейл и Штурм в своей монографии обращают внимание на такие формы, где полиурия мало выражена и удельный вес мочи превышает 1010. Если в этих случаях после приема нюхательного порошка задней доли повышается удельный вес мочи, мы вправе рассматривать эти формы («стертые формы») как заболевания гипоталамо-гипофизарного происхождения.

Исследования Ханкиша (1957, 1958) доказывают, что несахарный диабет возникает не только в результате недостаточного образования антидиуретического гормона, но и на почве усиленного его расщепления. Эти формы характеризуются усиленным расщеплением антидиуретического гормона.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА НЕСАХАРНОГО ДИАБЕТА

При дифференциальной диагностике чаще всего приходится иметь дело с *первичной полидипсией*. Такие больные либо по привычке, либо на почве психических расстройств пьют много воды и в результате этого у них возникает полиурия. Часто обнаруживается психическая причина полидипсии. Такие больные в противоположность больным, страдающим несахарным диабетом, хорошо переносят жажду, и под влиянием отнятия воды у них повышается удельный вес мочи и нет гемоконцентрации. Почки у этих больных хорошо концентрируют поваренную соль. Экстракты задней доли у них неэффективны. Надо всегда помнить, что некоторые больные могут тайком пить воду.

Приходится иногда дифференцировать *стадию компенсаторной полиурии при хроническом диффузном гломерулонефрите* («Zwangspolyurie») от несахарного диабета. При этом нам помогают следующие данные: компенсаторная полиурия на почве почечной недостаточности обычно не превышает 3—4 литра в день и никогда не достигает таких размеров, как при несахарном диабете. В стадии компенсаторной полиурии коэффициент очищения мочи обычно низкий, и повышен уровень остаточного азота в крови. Удельный вес мочи, соответственно изостенурии, равняется 1010. В моче обычно обнаруживаются белок и зернистые цилиндры. Больные страдают гипертонией и хронической сердечной недостаточностью. Резистентность почек по отношению к антидиуретическому гормону тоже может лечь в основу заболевания, напоминающего несахарный диабет (Линневе и сотр., 1957).

Первичные и вторичные формы *гиперпаратиреозов* могут сопровождаться полиурией, и иногда приходится дифференцировать их от несахарного диабета. Обе эти формы гиперпаратиреозов сопровождаются повышением уровня кальция в сыворотке и усилением выделения кальция мочой.

Провести дифференциальную диагностику между сахарным и несахарным диабетом не представляет трудностей.

АДИПОЗОГЕНИТАЛЬНАЯ ДИСТРОФИЯ

Болезнь характеризуется ожирением девичьего, детского типа и гипоплазией гонадов, а также наружных гениталий (рис. 60). Заболевание впервые было открыто Бабинским (1900) и Фрелихом (1901). Собственно говоря, описанные ими случаи скорее соответствуют хромофобной аденоме, нежели адипозогенитальной дистрофии. Подобное заболевание было отмечено Пехкранцем уже в 1899 году.

Адипозогенитальная дистрофия может встречаться в любом возрасте, но считаем необходимым подчеркнуть, что *говорить об адипозогенитальной дистрофии мы имеем право лишь в том случае, если заболевание началось в раннем детском возрасте или во всяком случае еще до достижения половой зрелости*.

Заболевания, начинающиеся у взрослых и сопровождающиеся гонадальной гипоплазией и ожирением, необходимо разграничить от болезни Бабинского—Фрелиха как с патогенетической, так и клинической точки зрения. На этом основании мы сомневаемся, что случаи Фридберга (1951) с генитальной атрофией и ожирением церебрального типа, присоединяю-

щимся к травмам, являются на самом деле случаями адипозогенитальной дистрофии. Правильнее будет считать такие случаи посттравматическими гипоталамическими синдромами.

Мы не располагаем достоверными статистическими данными относительно того, какой пол страдает чаще этим заболеванием. По мнению некоторых авторов (*Вольф*, 1930; *Фридгуд* и сотр., 1950), заболевание встречается у обоих полов приблизительно в одинаковой мере. Суждение об этом затрудняется тем, что у мальчиков раньше обнаруживается генитальная и гонадальная гипоплазия, чем у девочек. И только ожирение и выраженность ихсообразности ног обращают внимание родителей на отклонение в развитии. Наш опыт говорит, что мальчики по поводу ожирения попадают к врачу еще до полового созревания, а девочки — большей частью только после достижения половой зрелости.

Этиология и патогенез. Повреждения гипоталамуса, в основном его вентро-медиальных ядер (инфундибуло-туберальной части), могут привести к возникновению адипозогенитальной дистрофии. *Могильницкий* (1927) обнаружил выраженные изменения *nucleus paraventricularis* и *supraopticus* при неповрежденности гипофиза в случае адипозогенитальной дистрофии. В части случаев обнаруживается опухоль в области бугра, под дном третьего мозгового желудочка. В качестве этиологического фактора играют роль: в случае *Маргулиса* (1932) — мозговая грыжа и гидроцефалия, *Крюкова* и *Лурье* (1936) — травматический энцефалит. В случае, отмеченном *Хвалом* (1937), к хроническому перипитуитарному менингиту присоединилась гомма аденогипофиза. Энцефалиты (дисэнцефалиты) нередко упоминаются в анамнезе больных адипозогенитальной дистрофией (*Мур* и сотр., 1935). Дегенеративные изменения гипоталамуса при гипогонадизме были найдены *Андерсоном* и сотрудниками (1950).

Ожирение при адипозогенитальной дистрофии сводится к следующим трем причинам: расстройству жирового обмена, обжорливости и малой подвижности.

До нашего сообщения в литературе не указывалось на возможность токсоплазмоза, перенесенного во внутриутробной жизни, как на этиологический фактор. Позже *Вольф* и сотрудники (1955) сообщили о подобном случае.

В большинстве распознанных случаев трудно найти этиологический фактор.

Клинические формы. Слабовыраженная форма заболевания встречается в тех случаях, где нет тяжелых изменений со стороны гипоталамуса. Ожирение и гипогонадизм в этих случаях обычно маловыражены, и часто наблюдается односторонний «крипторхизм».

Нельзя рассматривать каждого тучного ребенка с маленьким половым членом как страдающего болезнью Фрелиха! Ожирение лобка может скрывать нормально развитый половой член. Разумеется, что прогноз в этих случаях благоприятный.

Клиническое течение заболевания определяется всегда основным заболеванием. Болезнь может быстро прогрессировать, если в основе лежит быстро растущая опухоль; в этих случаях сопровождающие явления, как несахарный диабет, сонливость, гипер- или гипотермия и пр., могут осложнять клиническую картину.

Анамнез. Так как в основном заболевают дети, анамнез собирается с помощью родителей. Родители сообщают нам, когда они обнаружили недоразвитие



Рис. 60. Наружные половые органы у больного, страдающего адипозогенитальной дистрофией

...присутствие
...развития, ре-
...Клима и
...успешная борьба
...детских вещей, при
...ребенок с успехом
...можно задавать
...Мы должны раско-
...себе, тогда мы вые-
...участвовать в с-
...вариантами или он
...он плавать и б-
...идеться, т. е. над

...просить родителей
...нашему мнению,
...возрожденной д-
...чае опухоли боли-
...жны. Часты жало-
...формальное обследо-
...типы (см. общи-
...равномерно
...более выра-
...рук и лица. В
...частью кругло-
...обычно оставле-
...не достигает
...выраженно
...Увеличени-
...гинекомасти-
...тип ожирени-
...наружн-
...наименее ко-

половых органов у ребенка. У мальчиков это обычно уже рано обнаруживается. Особенно рано бросается в глаза, что мошонка с одной или обеих сторон пустая, в ней нельзя прощупать яичек. Мать часто обнаруживает, что во время купания ребенка яички под влиянием тепла опускаются. Такие данные с точки зрения прогноза являются чрезвычайно важными. От родителей мы узнаем, что ребенок всегда был полным, но в последнее время он быстро стал прибавлять в весе. Часты жалобы родителей на обжорливость ребенка. В школе он невнимательный и плохой ученик.

Заданными вопросами мы стараемся выяснить развитие ребенка со всеми подробностями. Как он приобщился к условиям первого коллектива вне семьи: детских яслей, школы. Чем занимается ребенок охотнее всего? Такие вопросы можно задавать самому ребенку. Мы должны расположить ребенка к себе, тогда мы выясним: любит ли он участвовать в совместной игре с товарищами или он чуждается их; ходит ли он плавать в бассейн или боится раздеваться, т. к. над ним могут смеяться.

Надо спросить родителей, не страдал ли ребенок от ночного недержания мочи. По нашему мнению, ночное недержание мочи является частым признаком адипозогенитальной дистрофии.

В случае опухоли больные часто жалуются на головные боли и расстройство зрения. Часты жалобы на запоры и вздутие живота.

Физикальное обследование. Сразу бросается в глаза *ожирение фрелиховского типа* (см. общую часть). Ожирение характеризуется выраженным и довольно равномерным распределением подкожной жировой клетчатки, которая наиболее выражена в области живота, таза, бедер (по типу пояса), груди, рук и лица. Ребенок всегда сохраняет детские черты. Лицо большей частью круглое, т. н. лицо куклы. Конечности ниже запястья и коленей обычно остаются тонкими. Часто бросается в глаза короткий мизинец, который не достигает основания последней фаланги безымянного пальца. Чрезмерно выраженное ожирение до наступления половой зрелости редко встречается. Увеличение грудной железы у мальчиков обычно не является настоящей гинекомастией.

Такой тип ожирения бросается в глаза особенно у мальчиков, придавая им девичью наружность. Это впечатление только усиливается обнаружением изменений костного скелета. *Genu valgum, cubitus valgus* различ-



Рис. 61. Адипозогенитальная дистрофия на почве токсоплазмоза

ной степени выраженности одинаково обнаруживаются как у девочек, так и у мальчиков. Все эти изменения, как и часто встречающееся плоскостопие, связаны с рыхлостью связок, т. е. чрезмерно свободными движениями в суставах. Часто наблюдается чрезмерная гибкость запястного сустава и суставов кисти. У таких больных таз широкий, женственный, зубы обычно маленькие.

Генитальная гипоплазия у мальчиков особенно резко заметна. Яички и половой член гипоплазированы в различной степени, и мошонка небольших размеров. Часто наблюдается крипторхизм одной или обеих сторон. Осмотр всегда дополняется данными ощупывания. Мы должны опреде-

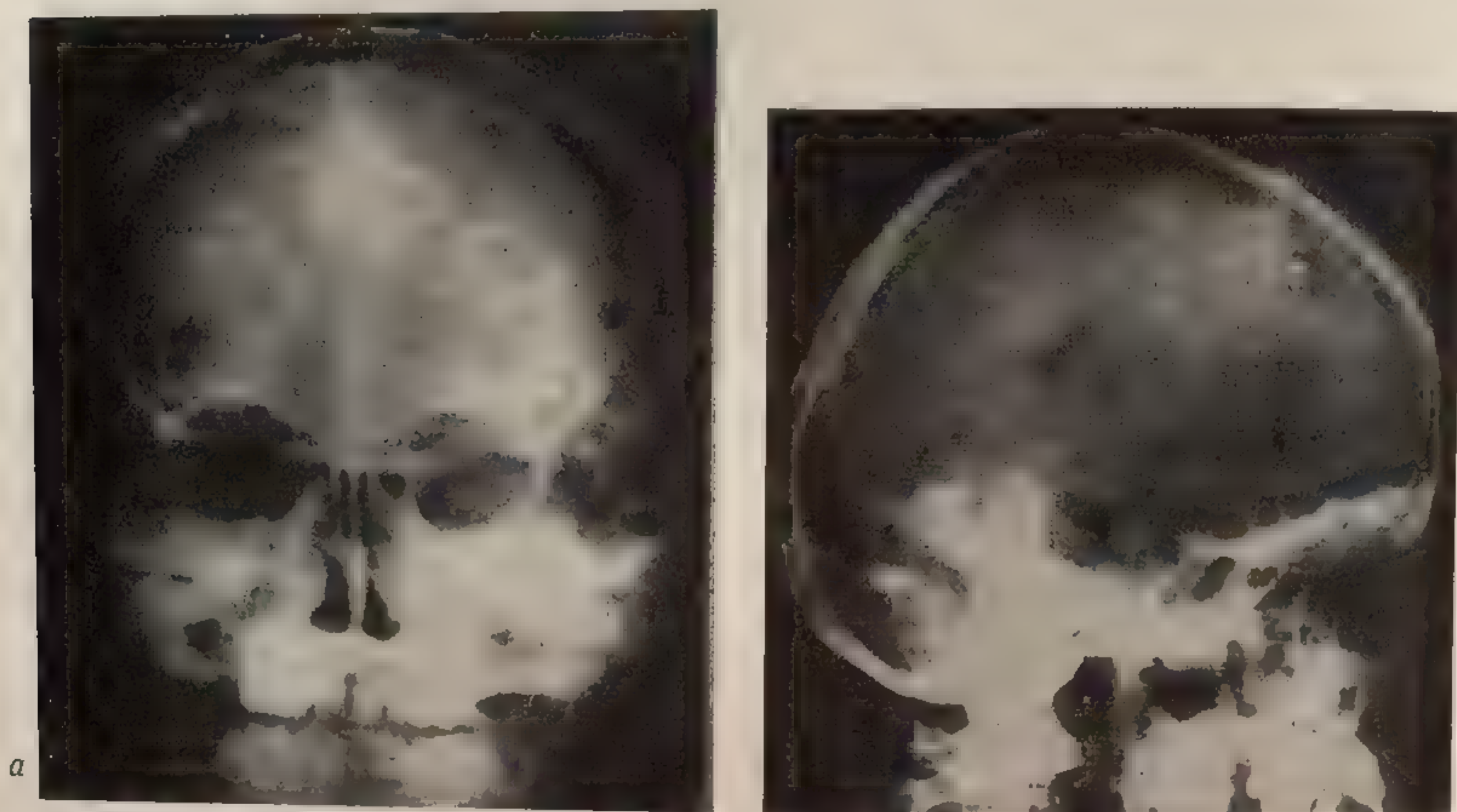


Рис. 62а и б. Рентгеновский снимок черепа больного, изображенного на рисунке 61

лить величину яичек. Надо измерить длину и окружность полового члена. По нашему опыту, основанному на многих измерениях, длина полового члена обычно равна его окружности. Мы должны определить и консистенцию яичек. Все эти данные нужны нам не только для постановки диагноза, но и для контроля лечения или спонтанных улучшений. Мы должны искать, нет ли фимоза или других аномалий развития у больного.

Труднее установить диагноз генитальной гипоплазии у девочек. Судить о состоянии яичника и матки у девочки путем исследования пальцем через прямую кишку может только очень опытный гинеколог. О состоянии же наружных гениталий может делать выводы и располагающий определенным опытом эндокринолог. При определении развитости больших губ следует помнить, что отложение жира в них может производить впечатление нормальной развитости, когда этого на самом деле нет. Недоразвитие малых губ дает более ценные сведения в отношении гипоплазии наружных половых органов.

Кожа и волосяной покров дают характерные показатели. Кожа тонкая и нежная, будто алебастр, мягковатая на ощупь, не оставляет надолго следов от вдавливания пальцев, что особенно наблюдается на руках и

бедрах. Через как бы прозрачную кожу просвечивают вены, и это придает ей словно мраморный вид. Часто отмечается ломкость капилляров. Кожа очень чувствительна к солнечному облучению. Иногда она пигментирована, иногда же на ней видны родимые пятна. Ногти маленькие, часто из-за «обгрызывания ногтей».

Волосы у обоих полов редкие, тонкие и шелковистые. Хороший отличительный признак по сравнению с длинными, густыми «волосами художника», встречающимися у больных, страдающих от других форм гипогонадизма! Волосы на лобке и в подмышечной впадине очень редки, а иногда полностью отсутствуют: растут они у обоих полов по женскому типу (заканчиваясь резкой поперечной линией). У подростков не растут ни усы, ни борода.

Рентгеновское исследование обнаруживает расширение турецкого седла в случае опухоли или обызвествление в супраселлярной области (краниофарингеома). Также встречается разъединение швов. Пазухи нередко плохо развиты.

Возраст по окостенению отстает от настоящего возраста больных. Эпифизарные фуги долго остаются открытыми. Заторможенность развития точек окостенения может указывать на возможность гипотиреоза.

Психо-ментальные признаки. Умственная способность этих детей обычно соответствует их возрасту. У них удовлетворительная сообразительность, но они не в состоянии концентрировать внимание на одну определенную деятельность. Эти дети ведут себя в школе плохо. *Если ребенок, страдающий адипозогенитальной дистрофией, учится хорошо, прогноз заболевания тоже хороший.*

Ожирение нередко трудно переносится детьми. Бывают дети, которые участвуют в игре и спортивных упражнениях вместе с другими. Большинство же таких больных становится застенчивыми, мечтательными и замкнутыми. Много зависит от правильного воспитания и от поведения родителей. Дети замечают опасения родителей и либо злоупотребляют ими и становятся эгоистичными, либо начинают бунтовать. Желание компенсировать чувство неполноценности иногда толкает их на путь садистских поступков, за которым всегда кроется желание любой ценой обратить на себя внимание. Среди этих детей многие лгут, жульничают, и нередко встречаются дети хулиганского поведения. В возникновении ментальных симптомов несомненно играет роль влияние, оказанное недостатком половых гормонов на кору головного мозга.

Из данных *лабораторного исследования* больных нам хотелось бы обратить внимание на низкий уровень сахара крови натощак и на низкую кривую сахара после нагрузки декстрозой, указывающие на повышенную толерантность организма к углеводам. Основной обмен может быть нормальным или пониженным, специфически-динамическое действие белков может отсутствовать. При нагрузке водой иногда обнаруживается склонность к задержке воды.

Так как в основном заболевают дети, не достигшие еще половой зрелости, гормональные анализы почти не имеют никакого диагностического значения. Выделение 17-кетостероидов, между прочим, пониженное (Фрейзер и сотр., 1941; Харкстал и сотр., 1953). Также понижено содержание фолликулостимулирующего гормона в моче, и цитологическое исследование влагалищного мазка указывает на наличие гипоэстринизма у больных.

Консилиум специалистов. 1. Неврологический консилиум является очень важным, следует всегда думать о возможности опухоли. 2. Офтальмологи-

ческое исследование всегда должно дополнять данные неврологического осмотра, т. к. картина глазного дна и исследование поля зрения могут давать важные сведения относительно процесса, ограничивающего внутричерепное пространство. Офтальмолог часто обнаруживает признаки фолликулярного кератита (расстройство обмена витамина А?) при адипозогенитальной дистрофии. 3. При диагностике опухолевого поражения мозга мы нередко нуждаемся в помощи отоневролога и риноларинголога. 4. Генитальную гипоплазию у девочек обнаруживает гинеколог. 5. Педиатр помогает нам установить степень физического и умственного развития ребенка.

Стертые формы. В клинике мы встречаемся с самыми разнообразными по тяжести формами заболевания. Гонадальная гипоплазия встречается от маловыраженной гипоплазии вплоть до аплазии. Изменение может касаться одной или обеих сторон. Ожирение иногда придает мальчикам только девичьи черты, но может придавать больным и странные формы.

Большая часть случаев крипторхизма является стертыми формами адипозогенитальной дистрофии.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА АДИПОЗОГЕНИТАЛЬНОЙ ДИСТРОФИИ

При дифференциальной диагностике мы имеем дело с заболеваниями, начинающимися до наступления половой зрелости и сопровождающимися ожирением и гипогонадизмом.

1. *Синдром Лауренс—Мун—Барде—Бидля* (1866, 1920, 1922). Дифференциально-диагностические признаки: аномалии развития (полидактилия, синдактилия), слабоумие, пигментозный ретинит, ведущий к слепоте; наследственный характер выявляется чаще, чем при адипозогенитальной дистрофии.

2. *Евнухоидизм до полового созревания и евнухизм.* Прежде всего надо решить, является ли гипофункция первичной яичковой — или яичниковой — или же первичной гонадотропной гипофункцией. В первом случае увеличивается содержание гонадотропного гормона в моче, во втором случае в моче не содержится фолликулостимулирующий гормон. Увеличение содержания фолликулостимулирующего гормона само по себе исключает возможность адипозогенитальной дистрофии. Если евнухоидизм или евнухизм на почве гонадотропной гипофункции сопровождается ожирением, отличить его от адипозогенитальной дистрофии почти невозможно. В этом случае при постановке диагноза помогает наличие евнухоидной пропорции тела: длинные нижние конечности и расстояние растяжения рук по сравнению с размерами верхней половины тела тоже увеличены. Рост обычно обгоняет возраст. Возраст по точкам окостенения отстает от нормального после 14—15 лет жизни. Волосы обычно пышные.

3. Дифференцировать от синдрома Тёрнера (1938) (*овариального агенеза*) необходимо тогда, когда классическая форма болезни Фрелиха сопровождается низким ростом больного. Помогает увеличенное содержание фолликулостимулирующего гормона в моче. Низкий рост всегда пропорционален, но увеличено расстояние растяжения рук. Часто встречаются аномалии развития. При лапаротомии обнаруживается отсутствие яичников. У половины больных, страдающих синдромом Тёрнера, выявляется мужской генетический пол.

4. *Синдром Клинефелтера*. Гинекомастия. Нормальный половой член. При биопсии яичка обнаруживается гиалинизация семенных канальцев и разрастание клеток Лейдига. Волосы на лобке и в подмышечной впадине растут нормально. Налицо женский генетический пол.

5. *Кретинизм*. У детей наблюдается умственная отсталость. Дефект более выражен, чем при синдроме Лауренс—Мун—Бидля. Возраст по росту и по окостенению отстает. Содержание йодопотеинов сыворотки снижено. Повышен уровень холестерина крови. Турецкое седло часто увеличено.

6. *Гипофизарный гигантизм* до полового созревания может иметь значение при дифференциальной диагностике. Главные отличительные признаки: быстрый темп роста, акромегалоидные черты, нормальные половые органы в начале заболевания, увеличенное турецкое седло и повышенное содержание анорганического фосфора в сыворотке.

7. *Карликовый рост*. См. в разделе о гипофизе.

СИНДРОМ ЛАУРЕНС—МУН—БАРДЕ—БИДЛЯ

Болезнь напоминает адипозогенитальную дистрофию, т. к. часто носит наследственный характер с врожденными аномалиями и сопровождается пигментозным ретинитом.

Заболевание начинается рано, еще во внутриутробной жизни, и поэтому болезнь налицо уже в момент рождения, несмотря на то, что некоторые признаки обнаруживаются только позже.

У мальчиков встречается в два раза чаще, чем у девочек (Сорбси и сотр., 1939).

Этиология и патогенез. Заболевание объясняется множественными дефектами гена (Варкани и сотр., 1937; Эллис и сотр., 1941; Андерсон, 1941). В связи с имевшим у нас место случаем адипозогенитальной дистрофии на почве токсоплазмоза мы предполагаем, что ранняя внутриутробная инфекция (например, краснуха, токсоплазмоз), если она поражает зародыш еще до полной дифференциации нервной и эндокринной систем, может стать причиной заболеваний, кажущихся гено-генетическими, несмотря на то, что это не совсем так. Скрытая инфекция матери объясняет более частое наличие болезни у братьев и сестер.

Какова бы ни была этиологическая причина, патологический агент поражает отчасти мозг, отчасти аденогипофиз (ван Богерт и сотр., 1936; Андерсон, 1941; Лурье и сотр., 1942). Возникают дегенеративные изменения гипоталамических ядер, уменьшается количество ганглиевых клеток и на их месте разрастаются клетки глии. Функционирующая субстанция аденогипофиза сокращается. Ожирение и возникновение гипогонадизма объясняется поражением гипоталамуса и аденогипофиза. Предполагается двоякое нарушение жирового обмена: с одной стороны, липофилия подкожной соединительной ткани, причиняющая ожирение, и, с другой стороны, липоидный гистиоцитоз, лежащий в основе макулярной дегенерации сетчатки.

Анамнез. Недоразвитость полового члена и яичек рано отмечается родителями. Позже обнаруживается умственная отсталость и постепенное ухудшение зрения. Лишние пальцы стараются поскорее удалить.

Физикальное обследование. При осмотре бросаются в глаза *ожирение по Фрелиховскому типу* (рис. 9, 60), *женские черты* у мальчиков (*genu valgum*,

субитус валгус), редкие волосы на лобке, подмышкой и редкие, тонкие волосы на голове. При отсутствии полидактилии, надо искать следы оперативного удаления лишних пальцев. Невыразительное лицо не является всегда признаком умственной отсталости, ибо оно может быть связано со слепотой или глухотой больного. Неуверенная походка тоже может быть результатом слепоты и не быть настоящей атаксией. Часть больных страдает и от гидроцефалии. Яички, мошонка и половой член у мальчиков, большие и малые срамные губы у девочек являются недоразвитыми.

При выслушивании сердца иногда обнаруживаются шумы соответственно врожденному пороку у этих больных.

Рентгеновское исследование черепа (Менцель, 1939) большей частью не выявляет патологических изменений, но иногда обнаруживает патологические формы черепа или гидроцефалию. Турецкое седло редко расширяется (ван Богерт и сотр., 1936). Возраст по окостенению указывает на отсталость в развитии.

Умственная деятельность у этих больных заторможена. Больные добродушны, тихого поведения и терпеливо переносят потерю зрения. Они могут выполнять домашнюю работу.

Лабораторные данные не являются характерными. Чаще всего обнаруживается низкая сахарная кривая и отсутствие специфически-динамического действия белков. Усиленное выделение гонадотропного гормона мочой было обнаружено только в случае Франке (1950).

Эндометриальная биопсия выявляет апластический эндометрий. Биопсия яичка чаще всего обнаруживает склероз и гиалинизацию канальцев.

Консилиум специалистов. Диагнозом пигментозного ретинита — офтальмолог и определением центральной глухоты — отоневролог облегчают нам постановку диагноза. Консилиум педиатра, невролога и психиатра дополняют нашу работу.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ

Наиболее часто встречается гипоталамический симптом. Этот симптом проявляется в преждевременном половом созревании, созревании сперматозоидов у мальчиков и созревании фолликулов, образовании желтого тела и менструации у девушек.

Половое созревание иногда наступает очень рано. В литературе указывалось на два случая, когда девочка начала менструировать в 6-месячном возрасте (Таннхаузер, 1948; Каппел и сотр.).

На основании данных литературы Бауэр (1954) собрал 60 различных гипоталамических заболеваний, подтвержденных на вскрытии. Ведущим симптомом в 24 случаях было преждевременное половое созревание. В 19 случаях у мальчиков и в 5 случаях у девочек.

В этих случаях наиболее часто встречающейся причиной заболевания оказалась опухоль. Воспаление как этиологический фактор фигурировало только в 4 случаях из 24 (менингоэнцефалит, туберкулезный менингоэнцефалит) и в одном случае были выявлены дегенеративные изменения в качестве этиологического фактора (туберозный склероз).

В качестве этиологического фактора, кроме опухоли, можно встретить — по данным обзора литературы Вейнбергера и сотрудников (1941) — энце-

фалиты (Виммер, 1924; Лермитте, 1938), туберкулезные менингоэнцефалиты (Пус, 1935), коревой энцефалит (Форд и сотр., 1937), дегенеративные энцефалопатии (Фисхаут-Зельдовиц, 1939) и неспецифические энцефалиты (Шлезингер, 1934).

Патомеханизм, по наиболее правдоподобному объяснению, представляется следующим образом: повреждение сосковидных тел прерывает связь тормозных центров, расположенных каудально в сосковидном теле, с серым бугром, являющимся гипоталамическим центром секреции гонадотропного гормона. В результате этого аденогипофиз преждевременно и безудержно секретирует гонадотропные гормоны, благодаря чему гонады начинают развиваться преждевременно, рано вырабатывая свои собственные гормоны (эстрин, прогестерон или тестостерон). В результате этого рано образуются вторичные половые признаки (Вейнбергер и сотр., 1941). *Гипоталамическое преждевременное половое созревание* поэтому с полным правом может считаться настоящим преждевременным половым созреванием, вопреки ложному преждевременному половому созреванию, вызванному андрогенными стероидами коры надпочечников.

Бушер впервые обратил внимание на связь сосковидных тел с половой функцией, и на самом деле было доказано, что повреждение задних долей гипоталамуса приводит к преждевременному половому созреванию, повреждение нижних и средних долей, напротив, вызывает гипогонадизм (Хораньи, 1944). Это подтверждается новыми работами Бауэра (1954).

Анамнез. Родители рано замечают быстрое развитие половых органов у ребенка. Особенно тревожно они встречают появление первых преждевременных месячных. Дети соответственно их возрасту и умственному развитию высказывают свои жалобы, которые обычно не касаются половых органов. Они жалуются главным образом на головные боли, тошноту и рвоту, иногда на ухудшение зрения.

Физикальное обследование. При осмотре мальчиков бросаются в глаза размеры полового члена, мошонки и яичек, соответствующие размерам их у взрослого мужчины или во всяком случае больше нормальных. Яички на ощупь кажутся плотными, эластичными. На лице и в подмышечной впадине обычно нет волос, но лобок хорошо развит. Выражение лица говорит о развитости ума.

У девочек обращают на себя внимание развитые грудные железы и густые волосы на лобке. Волосы в подмышечной впадине обычно еще не растут. Лицо не по возрасту умное, с выраженной мимикой. Большие и малые срамные губы и клитор хорошо развиты; большие губы иногда зияют.

Тело у обоих полов развито пропорционально, эти дети ростом со своих сверстников. Только руки и ноги могут быть несколько велики по сравнению с туловищем.

На рентгеновском снимке черепа иногда обнаруживается опухоль, повреждающая турецкое седло. Тени обызвествления связаны почти исключительно с краниофарингеомами. Усиленные пальцеподобные вдавления и расширенный сосудистый рисунок на черепе ребенка требует большой осторожности при оценке (таково мнение рентгенологов). Возраст по окостенению опережает настоящий возраст.

Температура, как правило, нормальная, но может встречаться гипертермия, гипотермия и пойкилотермия. Бывает, что частота пульса и дыхания не соответствует температуре.

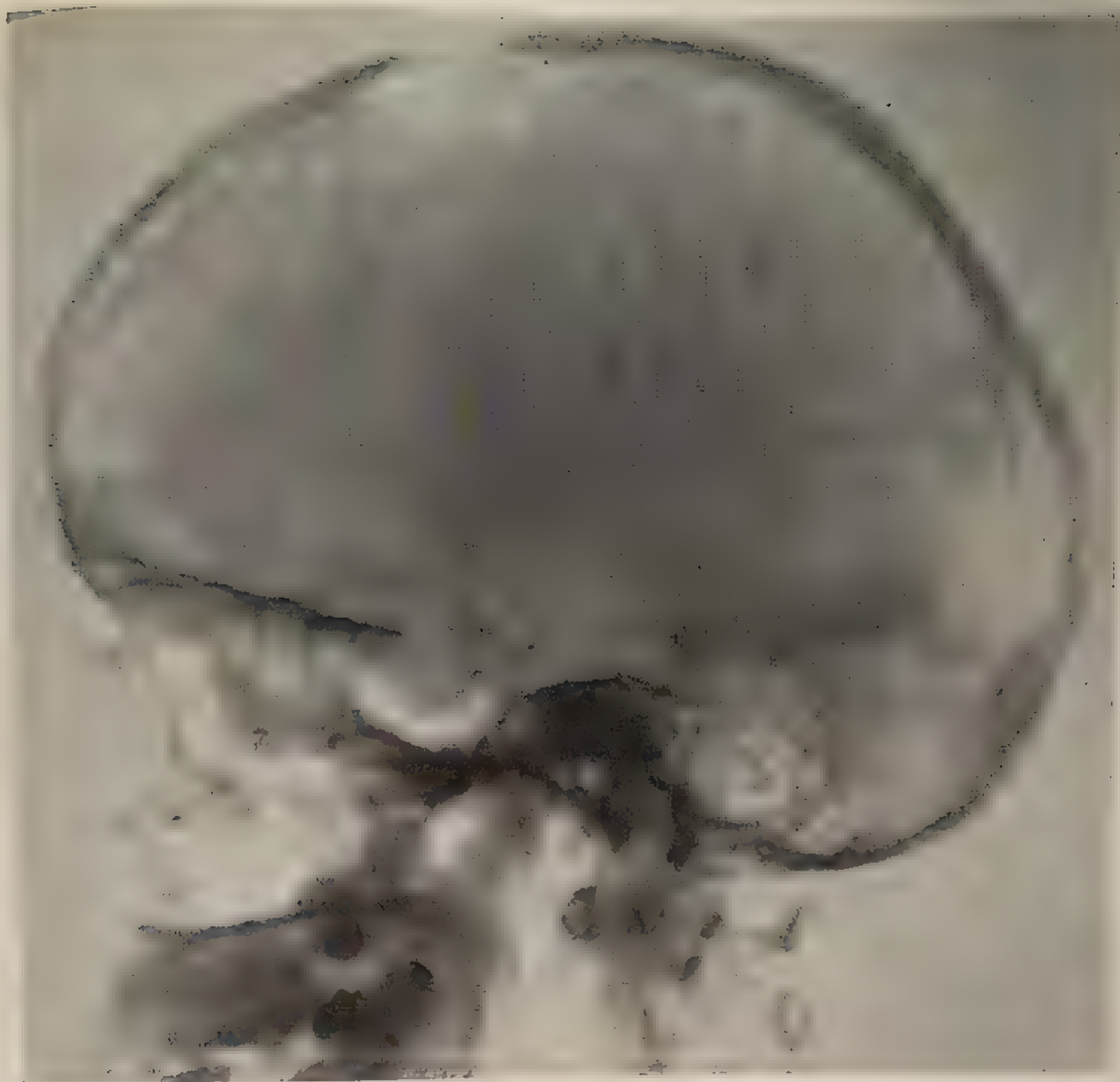


Рис. 63. Гипоталамическое преждевременное половое созревание

Психо-сексуальное поведение ребенка не соответствует половой зрелости. Девочки, регулярно менструирующие, не проявляют полового интереса. Больной мальчик в возрасте 7 1/2 лет (Морли, 1954), несмотря на развитость половых органов, не мастурбировал. В литературе имеются указания на то, что дети с преждевременным половым созреванием сталкиваются с законом из-за их насильственного поведения. Дети в умственном отношении хорошо развиты, но интеллект у них не отличается от других детей того же возраста. По отдельным данным, такие дети предпочитают общество взрослых обществу детей.

Лабораторные данные. В гормональном отношении тщательно обследованных случаев мало. Видимо, увеличивается содержание гонадотропного гормона в моче. В суточном количестве мочи 7 1/2-летнего больного содержалось 23 мышинных единицы гонадотропина (в норме 6—9 М. Е.) и 4,2—7,7 17-кетостероидов (в норме от 1 до 2 мг). По мнению Уилкинса (1952), выделение 17-кетостероидов в случае «идиопатического» и внутричерепного преждевременного полового созревания соответствует данным нормы взрослого, но ни в коем случае не превышает их. В случае Вейнбергера и сотрудников (1941) суточное выделение «андроенов» равнялось 45 международным единицам (в норме у 8-летнего мальчика оно равняется от 6 до 9,9 международных единиц).

Данных в отношении биопсии в литературе нет. В упомянутом случае Вейнбергера семенная жидкость содержала движущиеся сперматозоиды. На вскрытии можно было обнаружить признаки сперматогенеза. В одном случае Секкела (1949) при лапаротомии видны были зрелые фолликулы.



а

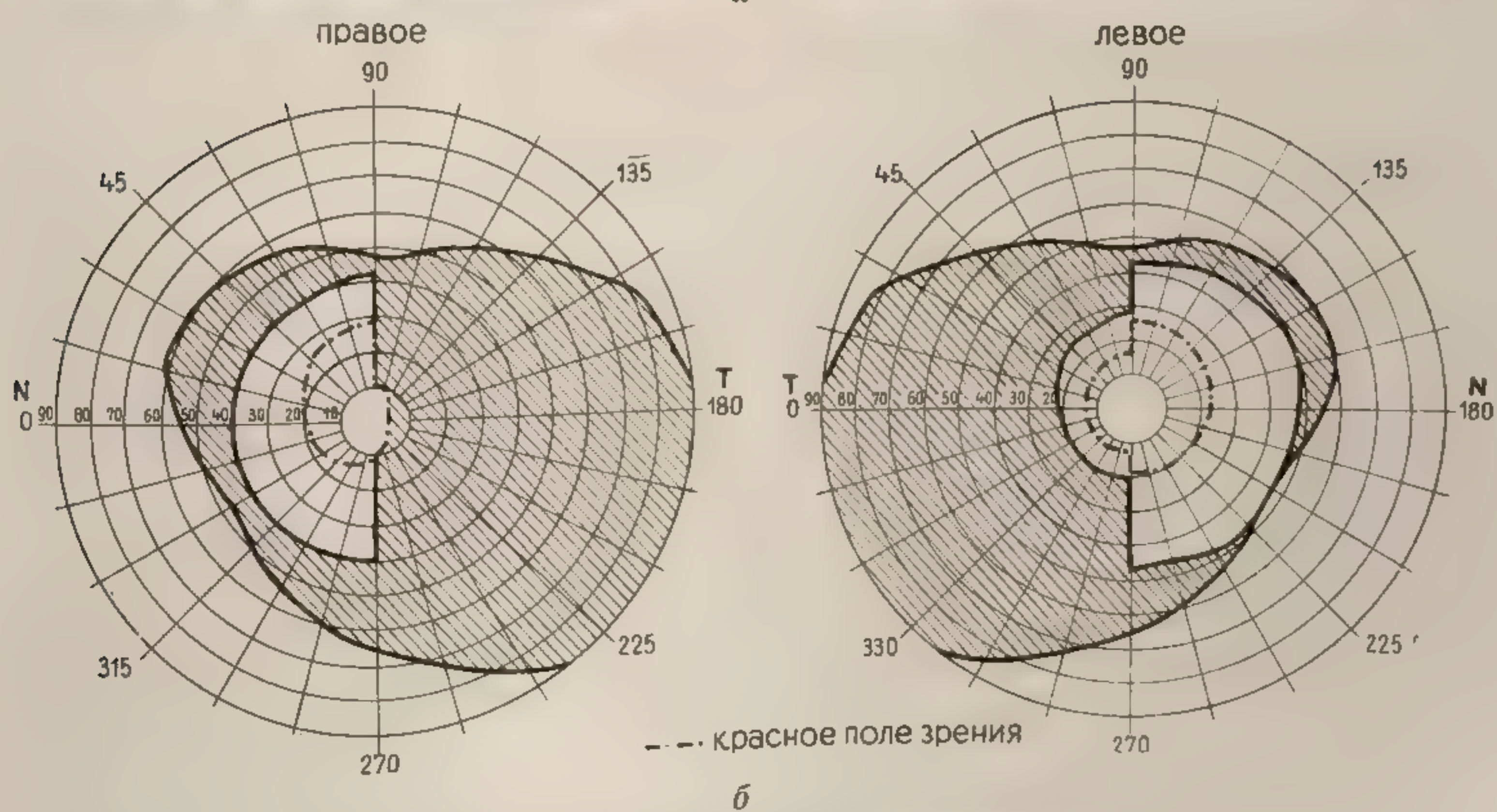


Рис. 64. Краниофарингиома с гипогонадизмом
а) рентгеновский снимок черепа, б) поле зрения

При гистологическом исследовании (после смерти) находили фолликулярные кисты, но не обнаружили желтого тела (персистирующие фолликулы).
Консилиум специалистов. Неврологическое обследование является чрезвычайно важным. Неврологические признаки (пирамидальные и признаки со стороны черепномозговых нервов) редко проявляются рано, но со временем, как показывает опыт 45 случаев из 60, подтвержденных на вскрытии, они все-таки обнаруживаются.

Офтальмологическое исследование. Офтальмолог может обнаружить атрофию зрительного нерва (с папиллярным отеком на противоположной стороне), сужение поля зрения и паралич наружных мышц глаз.

Гинекологическое исследование дает нам возможность судить о величине матки и подтверждает или исключает возможность овариальной опухоли. Эти данные имеют очень большое значение, т. к. в случае подтверждения они позволяют нам отказаться от вскрытия черепа. При подозрении на опухоль гипоталамуса надо быть очень осторожным в отношении лапаротомии. В 5 случаях опухоли гипоталамуса один больной умер на операционном столе при пробной лапаротомии и двое умерли спустя 2 дня после операции.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

При дифференциальной диагностике *дисэнцефального преждевременного полового созревания* имеются в виду следующие заболевания:

1. Среди *опухолей яичка* преждевременным половым созреванием сопровождаются опухолевые поражения интерстициальных клеток. Отличительные признаки: опухоль яичка обычно определяется на ощупь. Если поднять яичко, оно кажется более тяжелым. Выделение 17-кетостероидов либо нормальное, либо понижено. Выделение андрогенных гормонов весьма пониженное (Хамбургер и сотр., 1936).

2. Женское преждевременное половое созревание на почве *опухоли гранулезных клеток*. Отличительные признаки: овариальная опухоль иногда обнаруживается при пальпации. Грудные железы сильно развиты и отделяют молозиво. Лобок развивается по женскому типу, клитор не гипертрофируется. Увеличивается содержание эстрина в крови и моче, но не обнаруживается никакой цикличности. Если суточное количество мочи при повторном исследовании содержит эстрин в количестве, превышающем 15 крысиных единиц, диагноз опухоли гранулезной клетки является весьма вероятным. При эндометриальной биопсии чаще всего видна картина гиперплазии. Акнэ не наблюдаются.

3. *Преждевременное половое созревание на почве опухоли коры надпочечников*. Отличительные признаки у мальчиков: быстрый темп роста благодаря раннему закрытию эпифизарных фуг, отставание в росте (коренастый карликовый рост). Дети обычно мускулистые («дети-Геркулесы»). Часто наблюдается взрослый плеторический тип ожирения. Возраст по окостенению больше, чем на самом деле. Рядом с большим половым членом бросаются в глаза маленькие яички. Усиливается выделение 17-кетостероидов. Содержание бета-кетостероидов увеличивается по отношению к общему количеству нейтральных 17-кетостероидов (больше, чем 10 процентов). Увеличивается содержание эстрогенов мочи. Рано обнаруживается повышение кровяного

давления.
чечников.
маскулини-
остаются к
тизм с хар
типу, пышн
На коже
типу. Хар
наступает
от аменорр
резко увели
опухоль, л
4. Идиос
созревание
жить опух
Клиническ
Случай ран
5. Поли
заболевани
созревания
переломы,
кофе с мол
Содержани
ным. При
фосфатазы
6. Ней
жественны
и обнаруж
ный суста
роматоз у
ного полов
Наруш
щимися пр
огромное з
нительно
регуляции
Анатом
присоедин
нию ожир
объяснить
щаяся в п
тельный н
ются, чем
laris. Эти
ются луч

давления. На рентгене выявляется опухоль или гиперплазия коры надпочечников. Преждевременное половое созревание у девушек характеризуется маскулинизацией. Дети сначала растут быстро, в конечном итоге все же остаются карликами. Мускулатура сильно выражена. Наблюдается гирсутизм с характерным ранним облысением. Волосы на лобке по мужскому типу, пышные. Волосы обычно густые и грубые. Наблюдаются усы и борода. На коже обнаруживаются акне. Ожирение по взрослому, плеторическому типу. Характерным следует считать гипертрофию клитора. Если менструация наступает рано, она рано и прекращается. Эти больные вообще страдают от аменореи. Грудные железы плохо развиты. Выделение 17-кетостероидов резко увеличивается. Рано возникает гипертония. Обнаруживается либо опухоль, либо гиперплазия коры надпочечников.

4. *Идиопатическое или «конституциональное» преждевременное половое созревание* отличается от гипоталамического тем, что не удастся обнаружить опухоль или другой какой-либо процесс, повреждающий гипоталамус. Клиническое течение тоже указывает на отсутствие заболевания у этих детей. Случаи ранней беременности относятся к этой группе (Эскомел, 1939).

5. *Полиостотическая, фиброзная дисплазия. Болезнь Албрайта.* Данное заболевание сопровождается возникновением преждевременного полового созревания только у девушек. Отличительные признаки: патологические переломы, в основном односторонние; пятнистая пигментация кожи цвета кофе с молоком; фибромы; иногда отмечается гипергликемия и гликозурия. Содержание анорганического фосфора в сыворотке может быть сниженным. При далеко зашедших формах увеличивается содержание щелочной фосфатазы в сыворотке.

6. *Нейрофиброматоз (болезнь Реклингхаузена).* На коже видны множественные нейрофибромы. Изменения костного скелета чаще симметричны и обнаруживаются большей частью со стороны костей, образующих коленный сустав, в местах ближе к суставной поверхности костей. Нейрофиброматоз у женщин может стать причиной возникновения преждевременного полового созревания.

Нарушения сексуальной функции являются наиболее рано проявляющимися признаками гипоталамических расстройств, и поэтому они имеют огромное значение в ранней диагностике гипоталамических опухолей. Сравнительно рано возникают психические расстройства. Нарушения теплорегуляции, как ранние признаки, наблюдаются реже.

Анатомическое расположение гипоталамических ядер объясняет редкость присоединения к гипоталамическому преждевременному половому созреванию ожирения и несахарного диабета. Топография гипоталамуса может объяснить, почему и в каком порядке может повреждать опухоль, развивающаяся в гипоталамусе, окружающие образования. Во всяком случае, зрительный нерв, зрительный перекрест и зрительный тракт раньше повреждаются, чем внутренняя капсула, ножка мозга или *pedunculus cerebri-cerebellaris*. Этим объясняется, почему больные опухолью гипоталамуса обращаются лучше к эндокринологу, чем к офтальмологу или неврологу.

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ СОНЛИВОСТЬ КАК ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ ПРИЗНАК

Повреждения заднего гипоталамуса могут сопровождаться различными нарушениями сна. Наиболее часто встречается простая гиперсомния, т. е. когда больной регулярно засыпает при обстоятельствах, способствующих засыпанию, например, он спит «сидя». В этом состоянии у него наблюдаются все признаки физиологического сна: суженные зрачки, редкое дыхание, снижение температуры, редкий пульс и снижение кровяного давления. Самые разнообразные нарушения сна были отмечены при большой эпидемии энцефалита (1919): гиперсомния и инсомния, извращение ритма сна вплоть до нарколепсии.

ИЗМЕНЕНИЕ ПСИХИКИ КАК ГИПОТАЛАМИЧЕСКИЙ СИМПТОМ

Экспериментальная физиология доказала роль диэнцефалона в эмоциональных реакциях раньше, чем клинические наблюдения могли подтвердить этот факт у людей. Большая эпидемия энцефалита силой огромного эксперимента доказала нам, что диэнцефалон (и как часть его, гипоталамус), функционирующий у здоровых лиц под управлением коры головного мозга, является центром не только вегетативной нервной системы, но и эмоциональных реакций.

В связи с повреждениями гипоталамуса часто наблюдаются приступы иступленного гнева, необоснованного плача, непонятного смеха, крика, после которых больные обычно впадают в глубокий сон. Хронические заболевания гипоталамуса (хронические воспаления, медленно растущие опухоли) большей частью разрушают, нежели раздражают гипоталамус, и поэтому вполне вероятно, что эти приступы возникают благодаря внезапному освобождению из-под кортикального контроля.

Кроме этих как бы приступообразных изменений психики очень часто присоединяется к повреждениям гипоталамуса и *изменение личности*. Спокойный, уравновешенный человек вдруг становится крикливым и драчливым. В 1945 году мы наблюдали несколько сотен больных сыпным тифом. При этой эпидемии болезнь часто осложнялась нарушениями центральной нервной системы (в том числе особенно частым осложнением была центральная глухота). Часть симптомов говорила о воспалении диэнцефалона. У некоторых больных, перенесших заболевание, отмечались изменения личности. Люди молчаливые, порой застенчивые становились болтливыми и нередко агрессивными. В большинстве случаев такое состояние длилось всего несколько недель.

Тяжелые изменения психики были отмечены Штурмом и Фейлем в связи с травмой черепа. Психические изменения посттравматических эндокринных заболеваний, приводимых Фридбергом (1951) в своей работе, по всей вероятности тоже возникли на почве травматического диэнцефалита.

Психические нарушения, сопровождающие заболевания гипоталамуса, являются — после сексуальных расстройств — одними из ранних проявлений заболевания гипоталамуса и, следовательно, имеют немаловажное значение в ранней диагностике.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКИ-ВЕГЕТАТИВНЫЕ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЕ ПРИПАДКИ

Пенфилд в связи с клапанной опухолью третьего мозгового желудочка описал в 1929 году приступы, в основном соответствующие состоянию возбуждения симпатической нервной системы. Кушинг (1932b) описал, что после введения питуитрина или пилокарпина непосредственно в мозговой желудочек возникают приступы, напоминающие парасимпатическое возбуждение.

Признаки симпатического эпилептического припадка, по данным Пенфилда: вспышки, покраснения, слезотечение, редкое дыхание, проливной пот, слюнотечение, расширенные зрачки, глаза навыкате, напряженный частый пульс и икота. Припадок начинается легкой дрожью. Подобный случай был описан Съегистом в 1941 году.

Признаки парасимпатического приступа после интравентрикулярного введения пилокарпина сводятся к следующему (Кушинг, 1932b): проливной пот по всему телу через 2—3 минуты после введения, за исключением денервированного костно-кожного лоскута (случай Кушинга). Больной краснеет, кровяное давление падает. Усиливается перистальтика желудка и кишок. Усиливается секреция кислот. Спустя 1—2 часа наблюдается значительное снижение температуры тела. Уменьшается основной обмен. Подобный приступ возникает после введения ацетилхолина в мозговой желудочек. При помощи атропина можно предотвратить действие пилокарпина и ацетилхолина.

ГИПОТАЛАМИЧЕСКОЕ (ЦЕРЕБРАЛЬНОЕ) ОЖИРЕНИЕ

Гипоталамическое ожирение является глубоким нарушением обмена нейтральных жиров, связанное с повреждением гипоталамуса.

Гипоталамическое ожирение может возникать в любом возрасте, но выраженные его формы чаще начинаются у взрослых. В молодом возрасте иногда очень трудно дифференцировать от адипозогенитальной дистрофии. Имеются, однако, выраженные формы ожирения без генитальной гипоплазии до наступления половой зрелости.

Инфекции, в первую очередь энцефалиты и опухоли гипоталамуса и его области, могут стать причиной гипоталамического ожирения. Особые формы ожирения, возникающие в связи с различными формами гипогонадизма, являются, по сути дела, тоже гипоталамо-гипофизарными; они отличаются лишь определенными внешними особенностями. Такие формы ожирения особенно часто возникают после кастрации, на почве гипогонадизма, либо настоящего — в климактерическом периоде, либо мнимого — при беременности.

Все же возникает вопрос, почему при одинаковых условиях не у всех возникает ожирение. Роль наследственного фактора в возникновении гипоталамического (синонимы: церебрального, дисцеребрального, гипоталамо-гипофизарного) ожирения в настоящее время отрицается лишь немногими. Спор идет о том, передается ли ожирение по наследству.

Гипоталамус, как уже было сказано, с разных сторон влияет на жировой обмен. Некоторые повреждения гипоталамуса сопровождаются патологической обжорливостью. Хетерингтон (1943) и Бробек (1946) описали экспериментальное ожирение. Помимо этого укажем на часто встречающиеся изме-

нения личности при гипоталамических повреждениях с усилением эмоциональных реакций, одной из форм проявления которых может являться обжорливость.

Гипоталамус отчасти регулирует факторы гипофиза (анаболические от передней доли и катаболические от задней), действующие на жировой обмен путем управления транспортом и сгоранием жиров. Кроме этого неврогормонального пути, гипоталамус воздействует на жировой обмен и через невроневральный путь. В связи с этим вопросом следует указать на основные работы венгерских исследователей. Мансфельд и сотрудники (1913), путем перерезки седалищного нерва, получили в эксперименте местное ожирение. В 1936 году Хетеньи в своей монографии впервые высказал мнение о том, что ожирение связано с аномалией транспорта жиров и дал первое экспериментальное доказательство нарушения процессов мобилизации жиров из депо при ожирении.

Жировой обмен, как любой процесс обмена веществ, решается в конечном итоге на периферии, т. е. в клетках, участвующих в образовании жировых депо. Относительно энзиматических процессов, имеющих место в жировых клетках, после исследований Хормейстера мало прибавилось нового, но, несомненно, здесь решается вопрос: остается ли жир в клетках, иными словами, наступает ли ожирение или нет. Гипоталамо-гипофизарная система, функционирующая под управлением коры головного мозга, принимает деятельное участие при помощи гуморальных медиаторов и нервных связей в транспортных процессах. Кроме этого мы знаем, что работа липазы в жировых клетках контролируется тироксином и инсулином. Сущность этого контроля нам еще неизвестна.

Способность тканей связывать жиры не является predetermined свойством. Об этом говорит то, что в концентрационных лагерях все худели. Кроме этого, по наблюдениям Хетеньи, у одного и того же человека под влиянием психических травм может наблюдаться то ожирение, то похудание.

Некоторые формы гипоталамического или церебрального ожирения неопровержимо говорят о неврогенном происхождении. Симметрическое расположение *липом* или образование их после повреждения спинного мозга (Бушке и сотр., 1929), далее сегментарное появление *липодистрофии* одинаково указывают на участие нервной системы.

Гипоталамическое ожирение, как правило, является постепенно прогрессирующим заболеванием. Имеются единичные наблюдения, что больные прибавили в весе на 15—20 кг за 1—2 месяца и потом продолжали более медленно толстеть. Если больной церебральным ожирением вдруг начинает быстро прибавлять в весе, речь обычно идет о задержке воды на почве декомпенсации.

Кроме наиболее часто встречающихся форм известны некоторые особые формы гипоталамического ожирения. Таковы: *липодистрофия* (болезнь Симонса), *adipositas dolorosa* (болезнь Деркума), *липоматозы* и *стеатофигия*.

Анамнез. Больные жалуются на быстро возникающее ожирение. В качестве возможных причин они часто указывают на психические переживания, изменения в жизни (например, замужество) и гораздо реже — на повышенный аппетит. Они часто рассказывают, что несмотря на ограничение питания, не могут похудеть. В анамнезе бывают указания на перенесенное инфекционное заболевание, при котором они более или менее длительное время вынуждены были соблюдать постельный режим, страдали от головных болей и сон-



Рис. 65. Ожирение гипоталамического происхождения

жесткости. Иногда
перенесение травм
связи мозга. Жестко
ся из расстройств
иногда одновременно
иногда часто жалуются
Другие легко бе
каждой беременно
ле родов они бы
весе на 10-20 к
жалуются на си
которым нередко к
причина, боязнь, ч
лекатели для с
партнери. Часто в
на утомляемость, с
боли.

Другая часть ж
дечными осложне
Одышка, сердцеби
никают уже после
большой физической

Физикальное об
ламическое ожирен
отложением жира
воте, талии, бедра
По отложению жир
ожирения сходна
болезни Кушинга
ожирением. Главн
ется в том, что при
ожирении отложени
как правило, чрез
висают почти до
чудливая форма о
рис. 66.

Другая, не мене
тарным ожирением
видны полосы. Ин
полоски, но они о
на коже ожирения

У женщин при
почти никогда не в
Выраженное ожир
ственных складок,
эритразмы, дермат

Конечности на
наблюдается со сто
коже живота час
в результате чего

ливости. Иногда имеются указания на перенесение травмы черепа или сотрясения мозга. Женщины часто жалуются на расстройства месячных, возникшие одновременно с ожирением. Больные часто жалуются на стерильность. Другие легко беременеют, но при каждой беременности и особенно после родов они быстро прибавляют в весе на 10—20 кг. Мужчины часто жалуются на снижение либидо, за которым нередко кроется психическая причина, боязнь, что они менее привлекательны для своих сексуальных партнеров. Часто встречаются жалобы на утомляемость, слабость и головные боли.

Другая часть жалоб связана с сердечными осложнениями ожирения. Одышка, сердцебиение и отек ног возникают уже после сравнительно небольшой физической нагрузки.

Физикальное обследование. Гипоталамическое ожирение характеризуется отложением жира, в основном на животе, талии, бедрах, руках и груди. По отложению жира, значит, эта форма ожирения сходна с ожирением при болезни Кушинга и с питуитарным ожирением. Главное отличие заключается в том, что при гипоталамическом ожирении отложение жиров является, как правило, *чрезмерным* и придает *причудливую форму* больным. Грудь свисает почти до пупка, а живот, как передник (рис. 65). Такая причудливая форма ожирения больного ретроселлярной опухолью видна на рис. 66.

Другая, не менее существенная разница между гипоталамическим и питуитарным ожирением заключается в том, что при первом почти никогда не видны полосы. Иногда, правда, заметны немногочисленные старые, белые полосы, но они образовались во время перенесенной беременности, а не на почве ожирения.

У женщин при этом часто растут усы и борода. Гирсутизм на туловище почти никогда не встречается, и волосы на лобке растут по женскому типу. Выраженное ожирение затрудняет уход за кожей особенно в местах естественных складок, и поэтому у этих больных часто наблюдаются интертриго, эритразмы, дерматиты, лимфангоиты, флегмона и рожа.

Конечности на ощупь — холодные, на вид — цианотичные. То же самое наблюдается со стороны свисающих грудей и отвислого живота. В отвислой коже живота часто возникают местные расстройства кровообращения, в результате чего кожа в этих местах становится очень чувствительной.



Рис. 66. Причудливая форма ожирения, наблюдаемая при ретроселлярных опухолях

Тоны сердца приглушены, кровяное давление понижено. Относительная тупость сердца увеличивается влево, сначала из-за поднятия диафрагмы, позже — в результате миодегенерации. В далеко зашедших случаях увеличение сердца происходит во все стороны. В результате затруднения движения диафрагмы у этих больных часто отмечаются бронхиты и пневмонии нижних долей.

На рентгеновском снимке черепа может обнаружиться опухоль. В части случаев виден гиперостоз внутренней поверхности лобной и теменных костей. Часто встречаются диффузные утолщения костей черепа.

Больные часто страдают от гипотермии, хотя иногда наблюдается как бы необоснованная субфебрильность.

Лабораторные данные не являются характерными. Основной обмен не обязательно должен быть понижен. Патологическое увеличение поверхности тела является источником ошибок при сравнении с данными таблицы. Сахарная кривая в большинстве случаев плоская. Редко, но встречаются удлиненные, плоские кривые. Больные при нагрузке водой задерживают воду, а при нагрузке солью — соль в своем организме.

Анализ гормонального зеркала тоже не дает характерную картину.

Консилиум специалистов. Чаще всего мы нуждаемся в консилиуме невропатолога из-за возможности наличия опухоли. Подозрение на опухоль, естественно, требует исследования глазного дна и поля зрения.

Некоторые специальные формы церебрального ожирения будут описаны в следующих главах.

ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ ЛИПОДИСТРОФИЯ

(Болезнь Барракер—Симонса)

Заболевание впервые было описано *Морганьи* в начале XVIII века у женщины, умершей от мозгового кровоизлияния в возрасте 59 лет. У больной, находившейся под наблюдением, заболевание началось в 13-летнем возрасте после перенесенного менингоэнцефалита.

Заболевание начинается после достижения половой зрелости, но может начаться и раньше.

Заболевают только женщины.

Отложение жира наблюдается главным образом на бедрах и ногах. У больной (рис. 67) видно, что жир отлагается в виде галифе. Худоба верхней половины туловища и лица сильно выражена. Создается впечатление, что жир как бы спустился с верхней половины тела на нижнюю. Этот «спуск» жира объясняется большой разницей между верхней и нижней половинами тела в системе энзима, липазы. Это ясно доказано исследованиями *Хетеньи*. В возникновении липодистрофии кроме наследственных факторов играют роль и приобретенные внешние факторы, что подтверждается нашим наблюдением, при котором у больной после перенесенной психической травмы возникла липодистрофия в сопровождении тяжелых изменений личности.

Стеатопигия готтентоток является формой липодистрофии, связанной с расовыми особенностями.

К липодистрофии может присоединиться *гемиатрофия лица* (*Ринеарсон* и сотр., 1944). У одной нашей больной мы наблюдали *двухстороннюю атро-*

Рис. 67. Липодистрофия

фию лица. В этом случае речь идет не только о липоатрофии лица, но и об атрофии мышц. Жир располагается исключительно только ниже талии. Лицо на самом деле напоминает «лицо ведьмы».

Местно-атрофическая форма липодистрофии наблюдается у диабетиков, получавших инсулин. В результате атрофии подкожной жировой клетчатки на месте введения инсулина у этих больных образуются ямки. Эта форма чаще встречается у женщин и детей, реже у мужчин. На рисунке 68 видна характерная картина *инсулиновой липодистрофии*.

ADPOSITAS DOLOROSA

(Болезнь Деркума)

Заболевание на основании наблюдения трех больных было впервые описано в 1892 году *Деркумом*.

Заболевание встречается в любом возрасте, но чаще всего в возрасте от 40 до 50 лет, у женщин, находящихся в климактерическом периоде.



По данным литературы, *чаще заболевает женщины*. В нашем немногочисленном материале количество мужчин и женщин было приблизительно одинаково. Типичный случай болезни был выявлен нами у мужчины весом в 120 кг, страдавшего сахарным диабетом. Подкожная ткань была переполнена болезненными липомами величиной с лесной или грецкий орех. Болезненность этих липом резко увеличивалась при лечебном похудании. В прошлом году сын родного брата больного поступил к нам в клинику по поводу ревматических жалоб. У этого больного средней упитанности можно было под кожей пальпировать множество болезненных липом. У больного нет сахарного диабета.

В *этиологии* заболевания могут играть роль все факторы, имеющие значение для возникновения различных гипоталамических заболеваний и синдромов: опухоли, энцефалиты, присо-

Рис. 68. Липодистрофия от инсулина

единяющиеся к различным острым и хроническим инфекциям, менингоэнцефалиты и алкоголизм. *Патомеханизм* данного заболевания неясен, как и механизм других форм церебрального ожирения.

Наиболее часто встречающиеся жалобы больных: головные боли, слабость и усталость.

Одна из форм данного заболевания, *диффузный генерализованный липоматоз*, отличается от церебрального типа ожирения неравномерностью ожирения, деформирующего больных в различных местах тела. Кожа над липоматозными узлами иногда имеет красный оттенок. Узлы весьма болезненны, и их болезненность может усиливаться под влиянием изменения погоды так же, как это имеет место в случае ревматических узлов. Боли иногда связаны с невралгиями и невритами. *Липомы при болезни Деркума* отличаются от *неврофиброматоза Реклингхаузена* тем, что первые не располагаются по ходу нервов. Часто встречаемся с невротическими, психическими жалобами, начиная от истерических вплоть до психотических жалоб. У женщин рано возникает аменорея, у мужчин часто отмечается импотенция.

ДИАГНОСТИКА НЕВРОЭНДОКРИННЫХ ОЖИРЕНИЙ

В первую очередь надо установить, действительно ли речь идет об ожирении. Путем сравнения с таблицами различных стандартов чисел Брока мы прежде всего убеждаемся в том, действительно ли мы имеем дело с лишним весом, что не обязательно связано с отложением жира.

Мы ищем скрытые отеки и принимаем во внимание характер костного скелета исследуемого.

Путем тщательного обследования больного стараемся установить тип ожирения.

Различные формы ожирения обычно легко дифференцируются по характеру отложения жира и на основании определенных специальных признаков. При дифференциальной диагностике приходится считаться и с некоторыми другими заболеваниями.

1. *Надо особенно уметь отличить опоясывающие формы ожирения от всех процессов, вызывающих вздутие живота, в том числе от метеоризма.* Отличительные признаки: тимпанический перкуторный звук над брюшной стенкой, вздутость живота меняется, особенно после приема слабительных, ветрогонных средств и медицинского угля. В настоящее время под нашим наблюдением находится больная, у которой размеры живота соответствуют 9 месяцу беременности и в течение нескольких минут уменьшаются до нормальной величины. Такое явление наблюдается у больной ежедневно несколько раз. У нее умеренное ожирение. На основании длительного наблюдения и повторного неврологического консилиума у больной был поставлен диагноз истерии. Надо иметь в виду возможность наличия свободной жидкости, расширяющей брюшную полость и наличие гинекологических (овариальные кисты) опухолей.

2. *Диффузные отеки или анасарка могут походить на диффузные или местные формы ожирения.*

3. *Слоновость* у нас редко встречается и объясняется хроническими воспалениями лимфатических сосудов и варикозных вен.

НЕКОТОРЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ГИПОТАЛАМУСА, ОТНОСЯЩИЕСЯ К ОБЛАСТИ ВНУТРЕННИХ БОЛЕЗНЕЙ

Заболевания гипоталамуса дают иногда самые разнообразные комбинации гипоталамических признаков.

Одна из наших больных начала лихорадить в октябре 1950 года. С самого начала ее заболевания ведущим симптомом была нестерпимая головная боль в теменной и реже в затылочной областях. К этому присоединялись следующие симптомы: упорные запоры, полиурия, полидипсия (умеренная), одышка, кажущаяся непонятной, экзофтальм, положительный признак Грефе, тахикардия, чередующаяся с приступами мерцательной аритмии. За последние месяцы у больной наблюдается постоянная субфебрильность, анемия и лейкопения. Все эти симптомы вполне удовлетворительно объясняются наличием диффузного энцефаломиелитического процесса, вовлекающего и диэнцефалон. Приступы у больной соответствуют симпатическим эпилептическим припадкам, отмеченным *Пенфилдом*, и сильно напоминают ложное неистовство, описанное *Бардом*. Принимать эти приступы за истерию можно было лишь при первом их проявлении. Такие приступы вместе с другими симптомами даже указали до некоторой степени на локализацию процесса, поскольку в случае диффузного поражения вообще можно говорить о локализации. Признаки говорили о возможности поражения переднего гипоталамуса. Нарушение водного обмена, напоминающее умеренную степень несахарного диабета, во всяком случае говорило об этом. Упорные запоры, по всей вероятности, были связаны с повреждением *tractus supraopticohypophyseus*. Наличие припадков симпатической эпилепсии говорило о том, что заднее гипоталамическое поле не было вовлечено в процесс. На вскрытии множественные белые очаги были найдены в области моста, хвостатого ядра и в других местах.

В другом случае больной пережил большую психическую травму два года тому назад, и приблизительно с этого времени он подвергается микротравматизации (работа при постоянном сотрясении). Обе эти причины могут лечь в основу возникновения гипоталамического синдрома, т. е. невроэндокринного заболевания. Все симптомы, имеющиеся у больного, могут быть объяснены весьма сложным и комплексным гипоталамическим синдромом: язва желудка, гипертиреоз, похудание, импотенция, гипертония, полици- темия и «смазанная» кожа лица.

Данное заболевание является гипоталамо-гипофизарной болезнью, возникшей в результате психических и механических микротравм. Возможно, что первичным являлась атрофия яичек в результате микротравматизации.

ГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гипофизарные заболевания, по общепринятому правилу, делятся на две группы: 1. на группу *аденогипофизарных* и 2. *нейрогипофизарных* заболеваний. Подробное выяснение гипоталамических связей задней доли гипофиза и открытие нейроэндокринной функции гипоталамуса привели к тому, что часть нейрогипофизарных заболеваний в настоящее время уже причисляется к группе гипоталамических болезней. Только небольшая их часть рассматривается в этой главе.

Все заболевания как передней, так и задней долей связаны либо с гиперфункцией, либо с гипофункцией секретирующих гормоны клеток. Поэтому при разборе заболеваний обеих групп отдельно будут рассмотрены *гиперфункциональные* и *гипофункциональные* заболевания (правильнее было бы их называть *суперфункциональными* и *субфункциональными* заболеваниями). Так как в передней доле имеются клетки двух видов, способных — каждая клеточная группа самостоятельно — стать источником образования гиперфункционирующих опухолей, надо, по возможности, четко отграничить заболевания с полной гиперфункцией или гипофункцией (т. е. связанные

с обеими группами клеток) от заболеваний, возникающих на гипер- или гипофункции либо базофильных, либо эозинофильных клеток. Опухоль клеток, не проявляющих эндокринной функции, обычно тормозит функцию как эозинофильных, так и базофильных клеток, вызывая тем самым возникновение заболеваний с полной гипофункцией передней доли.

А) АДЕНОГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

I. Заболевания, сопровождаемые гипофункцией передней доли

1. Частичная гипофункция передней доли

Ранние формы заболеваний, сопровождаемые частичной гипофункцией передней доли

Эти заболевания характеризуются тем, что патологический процесс, задерживающий деятельность гипофиза, начинается еще в детском возрасте, но не касается всех функций гипофиза. При одних формах больше страдает базофильная функция, при других — эозинофильная. Нарушения базофильной функции проявляются главным образом в половой незрелости, в то время как эозинофильная гипофункция вызывает задержку роста. Эти заболевания, по сути дела, являются стертыми формами гипофункциональных или афункциональных состояний передней доли. Четкое разграничение заболеваний, сопровождаемых частичной гипофункцией, не всегда удается, т. к. часть случаев гипогонадизма всегда сопровождается и нарушением роста у больных.

Гипогонадизм до полового созревания

(Евнухоидизм до полового созревания)

Гипофункция гонадов при этих заболеваниях является последствием пониженного выделения гонадотропина гипофизом. Эта частичная гипофункция передней доли начинается в раннем детском возрасте, в результате повреждения либо аденогипофиза, либо гипоталамического центра.

К сущности заболевания относится то обстоятельство, что повреждение, являющееся этиологической причиной болезни, может иметь место в любое время внеутробной жизни перед достижением половой зрелости. Дифференциальная диагностика этих заболеваний от других форм гипогонадизма, начинающихся после достижения половой зрелости, имеет основания главным образом с точки зрения симптоматики.

Необходимо отдельно разбирать гипогонадизм до полового созревания у мальчиков и у девочек.

Наиболее часто встречающейся этиологической причиной следует считать воспаление гипоталамуса или гипофиза. Нередко легкие простудные заболевания, прошедшие незаметно, или безвредные детские инфекционные заболевания являются впоследствии причиной нарушения выработки гонадотропного гормона. Нарушения питания, недостаточное питание в качественном и количественном отношении имеют значение с точки зрения неполноценной

ление треугольного черепа. Таз у этих больных широкий, как у женщин. На зубах отмечается характерный для гипогонадизма «триас»: медиальные резцы большие, лопатообразные, в то время как боковые резцы развиты слабо, а клыки короткие и тупые. Брюшная стенка слабая, живот часто вздут. Кожа мягкая, словно бархатная, прозрачная и сухая. Отмечается бедная пигментация кожи. Акне у подростков никогда не наблюдается. Отсутствие волосатости кожных покровов бросается в глаза наряду с пышными волосами головы. Очень меткое наблюдение, что эти мальчики часто стригут волосы после достижения половой зрелости, но редко бреются. К женским признакам относится еще резкая горизонтальная граница волос на лобке (если вообще они там растут), редкий рост волос в подмышечной впадине и позже гинекомастия.

Осмотр обнаруживает слабое развитие яичек, мошонки и полового члена. Недостаток гонадотропного гормона стоит на первом месте среди факторов, причиняющих крипторхизм. В образовании одностороннего крипторхизма, помимо наследственных факторов, играют роль местные факторы (несоответствие между яичками и паховым каналом, короткий семенной канатик). Часть крипторхизмов не является настоящим крипторхизмом, т. к. в этих случаях выраженный кремастерный рефлекс подтягивает яички к нижнему концу пахового канала. В этом случае яички опускаются под влиянием тепла (при умывании, например). Во всяком случае прогноз этих, т. н. ложных крипторхизмов гораздо благоприятнее, т. к. яички обычно опускаются без всякого вмешательства. Маленькие яички являются обычно мягкими на ощупь. Половой член маленький и тонкий, но в менее выраженных случаях размеры полового члена могут быть и нормальными. Предстательная железа почти не пальпируется.

На рентгене обнаруживается опухоль, расположенная внутри или вне турецкого седла. Часто отмечается запоздалое окостенение швов. Иногда швы зияют. Черепные пазухи слабо развиты (Геддс, 1910, 1911). Вследствие недостаточного развития ядер окостенения и отсутствия сращения эпифизарных фуг вовремя, возраст по окостенению отстает от настоящего возраста. Особенно заметно это после 16—18 года жизни.

Мальчики, страдающие от препубертатного гипогонадизма, обычно чувствительны и замкнуты, они избегают общества и коллективных спортивных игр. Родители часто жалуются, что мальчики похожи на девушек не только по своей внешности, но и по своему поведению: легко плачут, охотно занимаются домашней работой вместо спорта и любят рукоделие. У них обычно хорошие умственные способности: школьная успеваемость до некоторой степени зависит от воспитания. При регулярном контроле они учатся хорошо. Психическое поведение этих больных приобретает шизоидные черты интроверзией их характера.

Лабораторные данные говорят нам мало. Содержание креатинина в моче может увеличиваться после наступления половой зрелости. Сахарные кристаллы чаще низкие, чем нормальные. Специфически динамическое действие белков может понижаться.

Анализ содержания фолликулостимулирующего гормона мочи имеет большое значение, т. к. препубертатный гипогонадизм проявляется не только в гипогонадотропной форме, но и в других, внешне подобных ей формах. Таковыми являются препубертатный кастрационный евнухизм и гипогонадизм на почве повреждения семенных канальцев. Диагностическое разграни-

чение этих форм имеет и практическое значение (Хеллер и сотр., 1948). О дифференциальной диагностике еще будет идти речь. Здесь мы только укажем, что *препубертатный гипогонадизм сопровождается пониженным выделением фолликулостимулирующего гормона* (суточное выделение не достигает 10 единиц).

Надо сказать, что в случаях гипогонадизма, начинающихся еще до наступления половой зрелости, только резко увеличенное выделение фолликулостимулирующего гормона имеет диагностическое значение. Нормальное или слегка пониженное выделение фолликулостимулирующего гормона само по себе не имеет никакого диагностического значения в период до наступления половой зрелости. Такие данные имеют значение только тогда, когда после пубертатного возраста при повторном исследовании они не меняются.

То же самое относится и к выделению 17-кетостероидов. Низкие показатели перед наступлением половой зрелости ни о чем не говорят нам, т. к. в этом возрасте выделение 17-кетостероидов в норме показывает низкие цифры.

Биопсия яичка может дать ценные диагностические сведения, но мы легко не решаемся на биопсию у мальчика, не достигшего еще полового созревания.

Консилиум специалистов. Прежде всего мы опираемся на помощь офтальмолога и невролога-психиатра при подозрении на опухоль (которое имеется всегда, ибо в каждом случае препубертатного гипогонадизма надо думать о возможности опухоли).

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а г и п о г о н а д и з м а у мальчиков до полового созревания

Нелегко группировать множество более или менее сходных заболеваний. Попытки такой группировки появились в литературе за последние годы у Хеллера и сотрудников (1948), Харкстала и сотрудников (1950) и других авторов.

Попытаемся провести классификацию этих заболеваний, исходя из патомеханизма с целью облегчения дифференциального диагноза.

Различаются две большие группы препубертатного гипогонадизма у мальчиков: I. *гипогонадотропные* и II. *негипогонадотропные* формы гипогонадизма.

I. В группе гипогонадотропных гипогонадизмов следует различать заболевания 1) основанные полностью (или почти полностью) на гипогонадотропизме и 2) основанные на гипофункции других гормональных систем, наряду с гипофункцией системы гонадотропного гормона.

В группе I. 1. (чистый гипогонадотропный гипогонадизм) надо уметь дифференцировать по возможности а) препубертатный евнухоидизм, б) пролонгированный период полового созревания, в) крипторхизм.

В группе I. 2. (гипогонадотропный гипогонадизм с пониженной функцией других гормональных систем) имеются следующие подгруппы:

I. 2. а) гипогонадотропизм с задержкой роста: α) болезнь Бабинского—Фрелиха, β) гипофизарный карликовый рост (инфантилизм типа Лорен—Леви).



Рис. 69. Евнухоидизм

1. 2. б) гипогонадотропизм с ожирением (гипоталамического происхождения): α) адипозогенитальная дистрофия, β) синдром Лауренс—Мун—Барде—Бидля.

1. 2. в) гипогонадотропизм, как частичное проявление раннего пангипопитуитаризма: ранняя форма болезни Симмондса.

II. Гипогонадизмы негипогонадотропного характера делятся на две группы: 1. гипергонадотропные гипогонадизмы на почве повреждения яичка и 2. заболевания, сопровождающиеся карликовым ростом и гипогонадизмом.

В группе II. 1. с точки зрения дифференциальной диагностики приходится считаться с а) синдромом Клинефелтера и б) случаями кастрации до полового созревания.

В группе II. 2. мы имеем дело с несколькими легко распознаваемыми заболеваниями: а) кретинизм, б) монголоидизм, в) различные формы карликового роста, не имеющие гипофизарного происхождения (например, нанизмы

при сахарном диабете, нарушении питания, почечных заболеваниях), в сопровождении гипогонадизма.

Дифференциальная диагностика различных препубертатных форм чистого гипогонадотропного гипогонадизма основывается на следующих признаках. Яички при *препубертатном евнухоидизме* являются, как правило, небольшими и мягкими. Короткий и тонкий половой член. Пропорции тела соответствуют евнухоидизму с выраженными женскими чертами (рис. 69). Околоносовые пазухи плохо развиты. Возраст по точкам окостенения отстает от настоящего возраста. Биопсия яичка выявляет различные степени гипоплазии яичек с задержкой сперматогенеза. *Пролонгированный период полового созревания* характеризуется плотной консистенцией небольших яичек, умеренной генитальной гипоплазией и тем, что половой член из-за ожирения лобка только кажется маленьким. Женские черты проявляются большей частью округленностью форм, а не пропорцией костного скелета. Евнухоидный высокий рост не существует, несмотря на затяжной характер периода полового созревания. В случае чистого *крипторхизма* патологическим считается только отсутствие опущения яичек. Размеры полового члена обычно нормальны, рост волос и возраст по окостенению ничем не отличаются от нормы. Если при «крипторхизме» половой член остается маленьким еще и в 14-летнем возрасте и не реагирует на хориогонадотропин, весьма вероятно, что у больного имеется аплазия яичка.

Гипогонадизм при *болезни Бабинского—Фрёлыха* сопровождается задержкой роста. По первому описанию, данное заболевание было охарактеризовано как гипогенитализм с низким ростом. Соответственно этому, при дифферен-

циальной диагностике нам помогает то, что страдающие болезнью Бабинского—Фрёлиха обычно низкого роста, в противоположность высокому росту больных евнухоидизмом. Ожирение не входит в группу классических симптомов болезни Фрёлиха. Больной болезнью Фрёлиха стал прибавлять в весе только позже, когда киста, приподнимаясь над турецким седлом, оказала давление на серый бугор. Иногда можно встретить симптомы, указывающие на опухоль головного мозга. Карликовый рост и гипогонадизм при инфантилизме Лорен—Леви сопровождаются умственной отсталостью и детским, инфантильным поведением (игривость).

При адипозогенитальной дистрофии к гипогонадизму присоединяется еще и ожирение. Тип ожирения напоминает картину болезни Фрёлиха. Ко всему этому при синдроме Лауренс—Мун—Бидля присоединяются еще врожденные дефекты, пигментозный ретинит и умственная отсталость.

Гипогонадотропизм может быть частичным проявлением раннего пангипопитуитаризма. Ювенильные формы болезни Симмондса встречаются в литературе.

Первая группа гипогонадизмов негипогонадотропного происхождения, к которой относятся *первичные повреждения яичка*, представляет собой наиболее трудную задачу при проведении дифференциального диагноза. Прежде всего надо исключить возможность *синдрома Клинефелтера*. При этом нам помогает наличие гинекомастии, небольших яичек мягкой на ощупь консистенции. Усиливается выделение фолликулостимулирующего гормона с мочой. Исследование сперм указывает на гипо- или в ранних случаях на азооспермию.

На биопсии яичка обнаруживается гиалиноз семенных канальцев при наличии нормальных клеток Лейдига. У больных, *кастрированных еще до наступления половой зрелости* (безразлично, разрушало ли яички хирургическое вмешательство или инфекционное заболевание), яички или вовсе не пальпируются, или полностью атрофированы (в случаях воспаления). Пропорции тела принимают евнухоидный характер, причем эпифизарные фуги долго остаются открытыми (акромегалоидные евнухи). Усиленное выделение фолликулостимулирующего гормона является важным отличительным признаком в отношении гипогонадотропного евнухоидизма. Проведение дифференциального диагноза в отношении других заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом и карликовым ростом, как кретинизма, монголоидизма и различных форм карликового роста негипофизарного происхождения, обычно не представляет трудностей (см. дифференциальную диагностику нанизма).

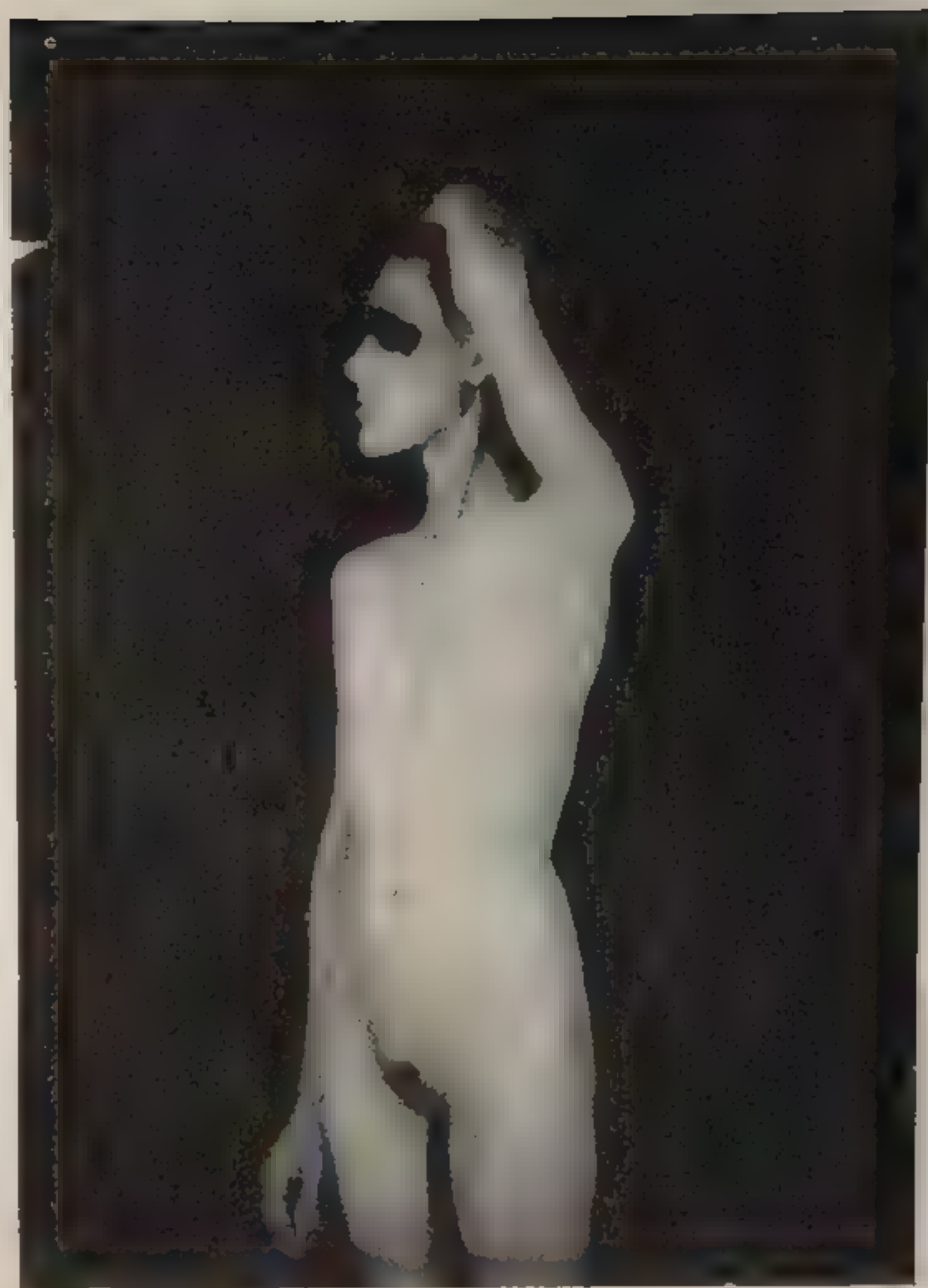


Рис. 70. Женский евнухоидизм

Гипопитуитарный гипогонадизм у девочек до полового созревания

Основные жалобы больных: головные боли, нервность, беспокойство по поводу того, что они еще не начали менструировать, когда все школьные подруги уже давно менструируют. Родители обычно долго не замечают каких-либо особых отклонений у дочери. Недоразвитость наружных половых органов бросается в глаза менее, чем у мальчиков, и поэтому девочки позже попадают к врачу, чем мальчики. В менее выраженных случаях первые месячные появляются с опозданием. В этих случаях больные жалуются на различные формы расстройств менструации. Мы часто встречаемся с брюшными жалобами, нередко приводящими к ненужным оперативным вмешательствам.

При физикальном обследовании этих больных, так же как и у мальчиков, бросаются в глаза евнухоидные пропорции тела с характерными длинными, тонкими линиями, длинными конечностями, тонкими пальцами и удлинением расстояния растяжения рук. Кожа в одних случаях нежная, бархатистая, в других — на ней видно множество акнэ. Бросается в глаза отсутствие волосяного покрова тела, только волосы головы пышны. Иногда отмечается витилиго. Грудные железы плохо развиваются. Во всем внешнем облике этих больных имеется какая-то «воздушность».

Большие и малые срамные губы плохо развиты. Внутреннее исследование обнаруживает инфантильный характер матки.

В случае опухоли турецкое седло может оказаться увеличенным. Запоздывает закрытие эпифизарных фуг. Довольно часто встречается остеопороз.

Умственная способность этих больных удовлетворительная. Их психическое поведение определяется чувством неполноценности; они обладают обычно нежным, уступчивым характером, легко плачут и быстро обижаются. Стыдливые, мечтательные, склонные к меланхолии, у них — «артистическая душа».

Химические исследования не дают ничего характерного. В моче содержатся небольшие количества фолликулостимулирующего гормона и эстрина. Пониженное выделение 17-кетостероидов соответствует допубертатному возрасту и женскому полу.

При помощи *эндометриальной биопсии* можно обнаружить атрофию слизистой оболочки. Цитологическое исследование влагалища указывает на пониженное эстрогенное действие.



Рис. 71а. Молодой человек
21-года с хромофобной аденомой

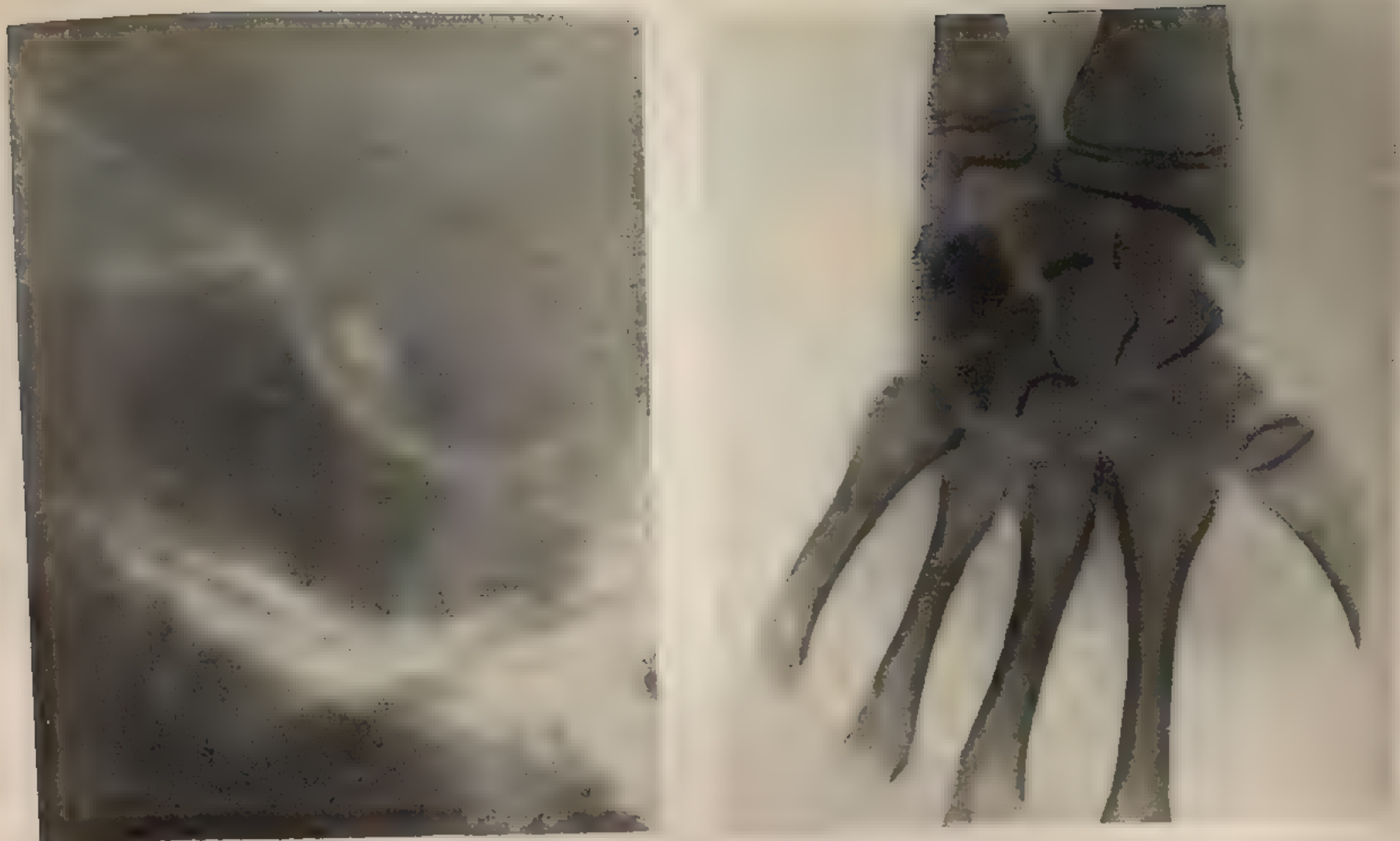


Рис. 716. Рентгеновские снимки

Консилиум специалистов. Советы офтальмотолога и невролога-психиатра нужны нам в каждом случае. Гинекологическое исследование помогает судить о величине матки.

При дифференциальной диагностике прежде всего приходится считаться с заболеваниями на почве первичной овариальной гипофункции: синдромом Тёрнера (овариальным агенезом) и гипогонадизмом вследствие женской кастрации до полового созревания.

При синдроме Тёрнера нам помогают следующие отличительные признаки: низкий, приземистый рост, расстояние растяжения рук иногда увеличено. Встречаются врожденные аномалии. Увеличивается содержание фолликулостимулирующего гормона в моче. При пробной лапаротомии обнаруживается отсутствие яичников. Часто встречается мужской генетический пол. Евнухоидные черты более выражены у кастрированных до полового созревания, чем при гипопитуитарном евнухоидизме. Эти больные плохо реагируют на лечение.

Имеются некоторые формы раннего пангипопитуитаризма, где задержка роста сопровождается гипосексуализмом (гипогонадотропизмом). Эти формы отличаются от синдрома Тёрнера усиленным выделением фолликулостимулирующего гормона с мочой и отсутствием евнухоидного облика.

Гипофизарный карликовый рост при маловыраженном торможении полового развития

Такая комбинация гипофизарных заболеваний встречается редко. При гипофизарных заболеваниях, сопутствуемых карликовым ростом, недостаточность соматотропной функции, как правило, вызывает задержку раз-

вития и в генитальном отношении даже при нормальной гонадотропной функции.

В этих случаях правильнее говорить о гипогениализме, чем о гипогонадотропизме. Такие больные только до 11—12 лет производят впечатление больных пангипопитуитаризмом, т. е. гипофионизмом с гипогонадизмом. Во время полового созревания или немного позже яички приобретают нормальные размеры, размеры полового члена соответствуют возрасту и лобок, хотя и имеет большей частью женский характер, все же развит хорошо.

Под нашим наблюдением находятся двое больных, у которых этиологическим фактором являлась большая интраселлярная опухоль (по всей вероятности, хромофобная) (рис. 71а, б).

Поздние формы частичной гипофункции передней доли

Гипофизарный гипогонадизм у мужчин после полового созревания

Сущность болезни заключается в том, что факторы, задерживающие гонадотропную функцию гипофиза, начинают действовать после достижения половой зрелости. Таким образом, эта форма гипопитуитарного гипогонадизма не встречается до 18-летнего возраста.

Все факторы, могущие повреждать гипоталамо-гипофизарную систему, могут играть роль в этиологии данного заболевания.

Речь идет о специальной форме поздней, частичной гипофункции передней доли, касающейся главным образом системы гонадотроп-тестостерона.

В анамнезе как основные жалобы этих больных фигурируют снижение либидо и расстройство потенции. Скоро наступает импотенция. Больные часто жалуются на головные боли, утомляемость, ухудшение памяти, снижение трудоспособности, т. е. на жалобы, указывающие на климакс мужчин.

При физикальном обследовании мы получаем гораздо меньше данных, чем при предпубертатной форме данного заболевания. Это и понятно, если принять во внимание, что заболевание начинается после окончания развития костного скелета и полового созревания. Антропометрические особенности внешней формы уже не могут изменяться. Поэтому у больных нет тонкого, удлиненного, женского внешнего облика с евнухоидными чертами. Чаще встречается ожирение, в котором могут иметь значение также семейные факторы.

Обращают на себя внимание морщинистая кожа и редкие волосы на голове. Волосы рано седеют.

Яички атрофированные, мягкие. Мошонка сморщивается. Половой член часто атрофируется.

Лабораторные данные. Содержание гонадотропного гормона мочи не достигает 10 мышинных единиц. Уменьшается выделение 17-кетостероидов, позже, в случае нормальной функции коры надпочечников, выделение может приближаться к норме. Выделение андрогенов снижается.



Рис. 72. Девушка карликового роста
гипофизарного происхождения

Гипоталамическая
функция гипоталамуса
У этих бо
восковидное.
груди, редкие
функции яични

Могут наб
всего раромен
что бези набл

Ослаблени
висцероптоз.
с жалобами н

Психическ
вам, отражае
ствия эстроге
раздражители

В моче --
жится фолли
метриальная
ческое иссле
ного действи

Не

При гипог
выделения тир
ной гиподрени
ного выделения
будут рассмот
вых потому,
функцией оди
ческой точки

Под гипог
нализма, кот
имеющей мес

Гипофизарный гипогонадизм у женщин после полового созревания

Гипогонадизм при этой форме возникает у половозрелых женщин с развитым костным скелетом. Повреждается гипофиз или вышестоящий гипоталамический центр. В результате обеих возможностей возникает гиподисфункция гипофиза.

У этих больных мы не видим евнухоидных пропорций тела, и только восковидное, морщинистое лицо, рано седеющие волосы, атрофированные груди, редкие волосы на лобке и в подмышечной впадине говорят о гиподисфункции яичника.

Могут наблюдаться различные нарушения менструального цикла: чаще всего рароменоррея, переходящая скоро в аменоррею. Интересно отметить, что бели наблюдаются сравнительно часто.

Ослабление связочного аппарата таза влечет за собой пролапс матки и вообще висцероптоз, вызывающие боли в пояснице и спине. Часто мы встречаемся с жалобами на почве гипертрофического артрита (остеоартроза).

Психическое поведение больных изменяется, отчасти благодаря приливам, отражающим ранний климакс, отчасти в результате отсутствия действия эстрогенов на кору головного мозга. Женщина становится сварливой, раздражительной или меланхоличной.

В моче — в противоположность физиологическому климаксу — не содержится фолликулостимулирующего гормона. Уровень эстрина низок. Эндометриальная биопсия обнаруживает атрофию слизистой оболочки. Цитологическое исследование влагалищного мазка отражает уменьшение эстрогенного действия.

Неполные формы болезни Симмондса

При гипофизарной микседеме на передний план выступает уменьшение выделения тиреотропного гормона передней долей гипофиза, а при гипофизарной гипадении в клинической картине преобладают последствия пониженного выделения АКТГ. Гипофизарная микседема и гипофизарная гипадения будут рассмотрены в рамках болезни Симмондса по двум причинам: во-первых потому, что патомеханизм этих заболеваний нельзя объяснить гиподисфункцией одной гормональной системы, во-вторых потому, что с дидактической точки зрения это более правильно.

2. Болезни, вызванные гиподисфункцией всей передней доли

Ранние формы

Гипофизарный карликовый рост

(*Nanosomia pituitaria*)

Под гипофизарным карликовым ростом мы подразумеваем ту форму нанизма, которая возникает на почве гиподисфункции передней доли гипофиза, имеющей место в раннем детском возрасте.



Рис. 73. Девушка с гипофизарным нанизмом

В литературе имеются большие разногласия в отношении дифференциальной диагностики различных форм гипофизарного карликового роста. *Инфантилизм Лорен—Леви* (1871, 1908), *карликовый рост Пальтауфа* (1891) и *nanosomia pituitaria* несомненно являются идентичными этиопатогенетическими понятиями, в то время как *гипофизарный инфантилизм* относится к другой категории.

Заболевание начинается в раннем периоде внеутробной жизни. Пройдет 1—2 года, и родители только тогда замечают, что ребенок отстал в росте. Эти больные имеют большую склонность к различным инфекционным заболеваниям и поэтому чаще всего умирают в возрасте до 30 лет.

Гипофизарный карликовый рост встречается у обоих полов приблизительно в одинаковой мере.

В отношении *причин заболевания* в литературе встречаются самые разнообразные данные. В одном случае соединительнотканый тяж тянулся вдоль основания черепа, через открытый черепноглоточный канал до крыши

глотки (Перитц, 1911). В другом случае при сохранности гипофизарного хода нейрогипофиз не опустился в турецкое седло и передняя доля развивалась слабо, по-видимому из-за недостаточных связей (Призель, 1920). В случае Эрдохейма смешанная опухоль гипофизарного хода оказала давление на аденогипофиз. В случае, отмеченном Нонне (1916), причиной заболевания являлась обызвествленная интраселлярная опухоль. В работе Вольфе и сотрудников (1955) имеется указание на случай с токсоплазмозом. На избирательное повреждение соматотропной системы указывает случай, где было выявлено чрезвычайно малое количество эозинофильных клеток в аденогипофизе и гипофизе крыши глотки (Краус, 1933). Расширяется круг этиологических возможностей, на что указывает наблюдение Кётера (1919), обнаружившего выраженную атрофию передней доли как результат перенесенного воспаления. Кроме этих факторов немаловажное значение имеют недостаточное питание, нарушение процессов всасывания и гиповитаминозы.

Повреждающие факторы оказывают неблагоприятное воздействие не только на соматотропную функцию, но и на другие функции передней доли, в первую очередь на выработку фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов, но кроме этого уменьшается выработка и адренокортикотропного гормона. Таким образом, речь на самом деле идет о *пангипопитуитаризме*.

Очень важным следует считать тщательное собирание *анамнеза* с помощью родителей. От них мы узнаем, что больной родился с нормальным весом (чрезвычайно важно в отношении дифференциального диагноза примордиаль-

ного нанизма) и только позже стал отставать в развитии, после перенесения какого-либо инфекционного заболевания или же «без всякой причины». У мальчиков они замечают, что яички остаются маленькими или обнаруживают, что мошонка пустая. В школе рано возникают трудности: не потому, что эти дети плохо учатся, а большей частью потому, что они рано начинают понимать свое положение и тяжело переживают это.

При физикальном обследовании сразу бросается в глаза *по-детски пропорциональный карликовый рост* (рис. 72 и 73). Трудно сказать, когда мы можем начать говорить о наличии карликового роста. Таблицы, обобщающие средние величины роста, позволяют довольно широкий латитюд. Особенно это касается учащихся первого класса. Между ними часто имеется разница в 20—25 см и еще труднее определить, сгладится ли эта разница через 1—2 года или увеличится.

Вторым, очень важным признаком является *генитальная гипоплазия*. У мальчиков яички, мошонка и половой член остаются недоразвитыми. У девушек большие и малые губы остаются инфантильными. Матка при ректальном исследовании едва прощупывается. Лицо старческое, морщинистое (Бауэр, 1954). Волосы растут только на голове.

На рентгене обнаруживается расширенное опухолью седло, или обызвествленная опухоль над седлом (кранофарингеома). Т. н. патологически маленькое седло должно очень осторожно оцениваться как признак гипофункции. Часто мы видим седло величиной с горошину у людей, не имеющих никаких эндокринных расстройств. Возраст по окостенению отстает от истинного. Все эпифизарные фуги остаются открытыми, часто даже после 30 лет жизни.

В умственном отношении больные развиваются нормально. Психически, правда, они не лишены детских черт, но последние не выражены, и ни в коем случае нельзя говорить о психическом инфантилизме.

Среди данных лабораторного исследования часто встречаются низкая сахарная кривая, пониженный основной обмен и отсутствие специфически динамического действия. Часто отмечаются нормоцитарная или гипохромная анемия и эозинофилия. Выделение 17-кетостероидов понижено. В моче не обнаруживается ни фолликулолестимулирующего гормона, ни эстрогенов, ни андрогенов. Цитологическое исследование влагалищного мазка указывает на пониженное эстрогенное действие соответственно предпубертатному состоянию.

Так как всегда имеется подозрение на опухоль, необходимо провести офтальмологическое и неврологическое исследование больных. Эти исследования дополняются осмотром гинеколога и педиатра.



Рис. 74. Гениталии женщины с гипофизарным инфантилизмом

Основные признаки при постановке диагноза: наносомия, нормальный вес и длина тела при рождении и задержка полового развития. Диагноз предположения, основанного на этих данных, подтверждается картиной турецкого седла, рентгеновским снимком эпифизарных фуг и анализом гормонального зеркала.

Понятие гипофизарного инфантилизма включает в себе больше, чем понятие гипофизарного карликового роста постольку, поскольку здесь к наносомии и гонадальной и генитальной гипоплазии присоединяются умственная отсталость и выраженный инфантилизм. Больной гипофизарным инфантилизмом остается ребенком как в телесном, так в половом и умственном отношениях.

При психическом инфантилизме умственные способности остаются нормальными и гипофункция передней доли гипофиза слабо выражена. На передний план выступает детское поведение (рис. 74).

Дифференциальная диагностика заболеваний, сопровождаемых карликовым ростом

Гипофизарный карликовый рост является заболеванием, и различные формы карликового роста возникают большей частью на почве какого-то заболевания. Отдельную группу составляет примордиальный карликовый рост (спорадический, семейный, расовый), не являющийся заболеванием. Эти карлики достигают половой зрелости, имеют детей, и продолжительность жизни у них ничем не отличается от людей нормального роста, только они карлики.

От этой группы надо отличать группу ложного примордиального карликового роста, возникшего на почве проходящей гипофункции гипофиза.

С клинической точки зрения гипофизарный карликовый рост надо дифференцировать почти исключительно только от примордиального нанизма. Несмотря на это, здесь мы стараемся привести в порядок множественные группы нанизма, упомянутые в литературе.

Классификация заболеваний, сопровождаемых карликовым ростом. Провести классификацию с единой точки зрения почти невозможно. С клинической точки зрения мы предлагаем выделить две большие группы: здоровые карлики, к ним относятся примордиальные и как бы переходная форма, псевдопримордиальные карлики. Другая группа — это группа больных карликов. В эту группу входят все остальные формы карликового роста.

Дальнейшая классификация может идти по этиопатогенетическому пути: какой орган или система органов считаются первично заболевшими, или что было причиной заболевания.

Принимая все это во внимание, предлагаем следующую классификацию карликового роста:

- I. Здоровые карлики:
 1. Примордиальный карлик
спорадический
семейный
расовый

2. псевдопримордиальный карлик

- II. Больные карлики:
 1. Невроэндокринный карликовый рост

- а) церебральный
повреждение мозга
врожденный глубокий
дефект (монголоидный
карлик)
 - б) гипоталамический
болезнь *Фрёлиха*, синд-
ром *Лауренс—Мун—*
Бидля
болезнь *Ханд—Шюл-*
лер—Христиана
 - в) гипофизарный
гипофизарный нанизм
гипофизарный инфанти-
лизм
прогерии
 - г) тиреогенный
кретин
 - д) паратиреогенный
гипопаратиреозы
псевдогипопаратиреозы
 - е) панкреатогенный
сахарный диабет
 - ж) овариогенный, вернее
тестогенный
синдром *Тёрнера*
 - з) преждевременное поло-
вое созревание
(раннее сращение эпи-
физарных фуг)
опухоль гипоталамуса
или гидроцефалия
вирилизирующий
кортикогенитальный
синдром
опухоль клеток *Лейдига*
феминизирующий
опухоль гранулезной
клетки
лечебный
2. Карликовый рост сердечного
происхождения
врожденный порок
3. Почечный карликовый рост
почечный рахит
гипохлоремическая
остеонефропатия
синдром *Фанкони*
4. Карликовый рост на почве
усиленного гемолиза
анемия *Кули*
5. Карликовый рост вследствие
заболевания эпифиза
деформирующая хондроди-
строфия
ахондроплазия
гаргойлизм
6. Карликовый рост на почве
заболевания костей
несовершенное костеобразо-
вание
остеопетроз
7. Карликовый рост на почве
нарушений обмена веществ
- а) пониженная выработка
внешнего секрета под-
желудочной железы
 - б) печень
билиарный цирроз
 - в) кишка
инфантилизм *Хертера*
 - г) нарушение обмена вита-
мина D
рахит
 - д) нарушения обмена вита-
мина C
цынга
 - е) аллергия
 - ж) болезнь *Гирке*
8. Карликовый рост на почве
инфекций
сифилис
туберкулез
хроническая малярия.

Различные формы карликового роста и их дифференциация

а) Здоровые карлики

1. *Примордиальный нанизм (первичный карликовый рост)*. Примордиальный карлик рождается карликом: с небольшим весом и небольшой длиной тела: в литературе имеются указания, что встречается вес около 500 г, и длина в 20 см. У взрослых рост не превышает 80—130 сантиметров. Половая зрелость наступает в нормальное время. Возраст по окостенению приблизительно совпадает с подлинным возрастом. Зачатие вполне возможно, менструация и либидо нормальные.

Если примордиальный карликовый рост повторяется у других членов одной и той же семьи, тогда в противоположность спорадическому, мы говорим о *карликовом росте* семейного характера. Наследственность может быть и доминантная и рецессивная.

Нам известны многочисленные формы расового карликового роста. В литературе указаны сходные с пигмеями многие группы карликов.

2. *Псевдопримордиальный нанизм*. Эта группа представляет собой переходную форму между примордиальными и теми гипофизарными карликами, которые были охарактеризованы *Пальтауфом* (1891). Они отличаются друг

от друга в отношении полового развития: карлик *Пальтауфа*, как настоящий гипофизарный карлик, неспособен к зачатию. Псевдопримордиальный карлик рождается с нормальным весом и длиной тела и потом начинает отставать в росте. Половое созревание наступает в надлежащее время, и одновременно с этим организм делает последние усилия наверстать упущенное в развитии, но эффект небольшой.



Рис. 75. Женщина примордиального карликового роста

б) Больные карлики

1. Невроэндокринные карлики.

а) *Церебральный нанизм* по внешнему проявлению не отличается от гипофизарного нанизма и, по всей вероятности, речь идет о вторичном гипофизарном карликовом росте. В анамнезе часто фигурируют повреждения черепа, энцефалиты, опухоли мозга и гидроцефалии. Рентгеновский снимок обычно обнаруживает опухоль.

Монголоидный идиотизм (монголоидизм: идиотия Ленгдон—Дауна) относится к группе церебральных форм нанизма. Среди этиологических факторов на первом месте стоит наследст-

венность. Во всяком случае, этиологический фактор должен действовать тогда, когда дифференциация центральной нервной системы находится еще в начальной стадии, т. е. между 6 и 9 неделями эмбриональной жизни (Ингаллс, 1947). Повреждается не только центральная нервная система. Роль гипофиза подчеркивает главным образом Бенда (1942).

Несмотря на то, что заболевание имеется уже в момент рождения, все же раньше шести месяцев жизни оно обычно не обнаруживается. Встречается у обоих полов приблизительно в одинаковой мере. Монголоидный идиот, как и больной гипофизарным инфантилизмом, отстает в росте и половом развитии. Умственная отсталость при монголоидном идиотизме выражена гораздо сильнее.

Эти больные обычно карлики: их высота редко превышает 150 сантиметров. Конечности у них короткие, как бы сжатые. Мизинец искривлен из-за недоразвитости второй фаланги. Большой палец отделяется от указательного широкой щелью. Постоянно встречается плоскостопие: на коже подошв имеются глубокие борозды.

Кожа сухая, мраморовидная. Лицо красное («словно покрашено») и на нем множество веснушек. Волосы в подмышечной впадине отсутствуют даже у взрослых. Волосы нередко тонкие, шелковистые, наподобие женских даже у взрослых мужчин.

Выражение лица у этих больных глуповатое, странное. Череп круглый и короткий. Большой родничок закрывается довольно рано. Глазная щель идет косо и эпикантус заслоняет медиальный угол глаза до 10-летнего возраста. Часто наблюдаются блефариты. Косоглазие является постоянным признаком. К монголоидным чертам лица относится и курносый, короткий нос. На губах и языке отмечаются следы растрескиваний. Зубы поздно прорезываются: между 1 и 2 годами жизни. Голос хриплый. Миндалины большие, и у этих больных часто имеются аденоиды: они тяжело дышат. Рот бывает открыт, но язык не больше обычного.

На короткой шее обычно обнаруживается нормальная по размерам щитовидная железа. Врожденные пороки сердца встречаются часто (от 26% до 75%). Часто наблюдаются пупочная и паховая грыжи. Эти больные страдают запорами.

Наблюдается выраженная генитальная гипоплазия у обоих полов. Мошонка в момент рождения в 50% случаев пуста. Яички и половой член обычно маленькие. Выраженные большие срамные губы у девочек заслоняют недоразвитые малые губы.

На рентгене видны зияющие швы. Турецкое седло, как правило, нормально (важный отличительный признак в отношении кретинизма, где седло часто увеличено). Пазухи слаборазвиты. Возраст по окостенению отстает, наблюдается задержка развития ядер окостенения, но не столь выражено, как у кретинотиков. Недоразвитость последней фаланги мизинца четко видна и на рентгене.

У этих больных умственная способность находится на очень низком уровне. Иногда отмечается выраженная склонность к подражанию. Они часто музыкальны. Ходить начинают поздно (не раньше третьего года жизни). Говорить тоже учатся поздно: у них нет четкого выговора слов, речь — носовая. Характер этих больных большей частью веселый, дружелюбный, обходительный, но есть среди них и возбужденные, нервные.

Лабораторные данные не характерны. На участие щитовидной железы (гипотиреоз) в клинической картине может указать повышенный

уровень холестерина и снижение йодопротеинов в крови. Часто встречается уплощенная сахарная кривая. Основной обмен либо понижен, либо находится у нижней границы нормы.

Главные симптомы, подтверждающие диагноз: косой разрез глазных щелей с наличием эпиканта в первые 10 лет жизни. Короткий нос, тяжелое дыхание, язык с трещинами, глуповатое, странное лицо. Пальцы кистей короткие, вторая фаланга мизинца укорочена и, т. к. укорочение более сильно выражено в сторону четвертого пальца, мизинец искривляется. Большой палец отделяется от указательного широкой щелью. Эти больные отстают в росте. Наряду с задержкой полового развития, отсталость умственного развития представляют основные характерные черты данного заболевания.

При дифференциальной диагностике в первую очередь надо иметь в виду кретинизм. Дифференцировать их друг от друга обычно не представляет трудностей. При кретинизме не встречается характерная картина «монголоидизма» и турецкое седло часто увеличено. Ядра окостенения развиваются гораздо медленнее. Уровень холестерина в сыворотке повышен. Эти больные хорошо реагируют на лечение препаратами щитовидной железы.

б) К группе гипофизарного нанизма относятся следующие три четко отграниченных заболевания: *болезнь Бабинского—Фрелиха, синдром Лауренс—Мун—Бидля и болезнь Ханд—Шюллер—Христиана.*

Болезнь Бабинского—Фрелиха характеризуется задержкой роста и сексуальной гипоплазией. Ожирение может наступать позже, но оно не относится к характерным признакам болезни.

Синдром Лауренс—Мун—Бидля характеризуется низким ростом, умственной отсталостью, половой недоразвитостью, ожирением, полидактилией, иногда сидактилией, другими аномалиями развития и пигментозным ретинитом.

Болезнь Ханд—Шюллер—Христиана (Ханд, 1893; Шюллер, 1915/16; Христиан, 1919; Рауленд, 1928; Сосмен, 1932; Сунделиус, 1936) является, по сути дела, особой формой нарушения обмена жиров (липоидный гистиоцитоз, ксантоматоз). Принимая во внимание симптомы заболевания, надо думать о возможности гипоталамо—гипофизарной связи, возможно, играющей роль в происхождении болезни. *Отличительные признаки:* экзофтальм, несахарный диабет, ксантоматоз, увеличение лимфатических узлов, повышение температуры или лихорадочное состояние. Чрезвычайно характерной является рентгеновская картина костей: липоидные гранулемы разъедают кость и кистозные изменения черепа напоминают географическую карту. Патологические переломы длинных трубчатых костей возникают отчасти из-за кистозных изменений, отчасти из-за диффузного разрыхления кости.

в) Различные формы гипофизарного нанизма характеризуются отставанием в росте и половом развитии. Гипофизарный инфантилизм, помимо всего этого, характеризуется еще умственной отсталостью. Гипофизарный карлик рождается нормальным ребенком, и только позже отмечается задержка развития, обычно после перенесенного заболевания. Эпифизарные фуги долго остаются открытыми, и поэтому рост, под влиянием гормона роста, позже может еще возобновляться.

К группе гипофизарного нанизма относятся прогерии, описанные различными авторами (синдром Хатчинсон—Джилфорда, 1886, 1904; синдром Вернера, 1904; синдром Ротмунда, 1868), т. к. в отдельных случаях было обнаружено наличие кист и умень-

шение количества эозинофильных клеток в межуточной части гипофиза (Джилфорд, 1904; Оррико и сотр., 1927; Тальбо и сотр., 1945).

Синдром Хатчинсон—Джилфорда характеризуется преждевременным постарением организма ранним артериосклерозом, задержкой полового развития и отсутствием всякого волосяного покрова. Часто у этих больных имеется врожденная катаракта (Таннхаузер, 1945; Мёлиг, 1946; Тальбо и сотр., 1945). Кожа тонкая на голове и толстая в других местах тела, имеет желтовато-коричневый оттенок. Твердое небо высокое. Больные прогерией очень похожи друг на друга не только внешне, но и походкой, имеющей особый утиный характер. Такая походка возникает потому, что ось шейки бедренной кости является почти прямым продолжением длинной оси бедра. На рентгене видны узкие эпифизарные фуги и узкие, поздно закрывающиеся швы. Из лабораторных данных постоянно встречается уплощенная сахарная кривая. Основной обмен, если и отличается от нормального, то большей частью в сторону повышения.

Синдром Вернера появляется позже, не раньше 10-летнего возраста («прогерия взрослых»: Таннхаузер). Клинически эта форма прогерии характеризуется тем, что кожа местами тонкая, атрофичная и изъязвленная, местами толстая. Характерны еще преждевременное облысение и поседение волос. Больные обычно низкорослые с атрофическими половыми органами. Иногда отмечается гинекомастия. Часто встречаются катаракта и экзофтальм. Больные легко устают. На рентгене видны рано обызвествленные артерии. Нередко виден остеопороз. Из лабораторных данных следует отметить повышенный уровень сахара крови и пониженное выделение 17-кетостероидов.

Синдром Ротмунда встречается в раннем возрасте (от 3 месяцев до 3 лет послеутробной жизни). Больные не настолько низкорослые, как при других формах прогерии. Кожа шелушится и заполнена телеангиэктазиями. Нередко встречается катаракта. Половое развитие этих больных нормальное. Диффузный артериосклероз отмечается редко.

Мы еще не наблюдали больных прогерией. На основании литературных данных, кажется, что речь идет не о самостоятельных заболеваниях. Наиболее полной формой является *синдром Хатчинсон—Джилфорда*, остальные являются как бы стертыми формами последнего.

г) *Тиреогенный нанизм*. Эта форма карликового роста связана с пониженной функцией щитовидной железы, начинающейся рано. Соматотропная и гонадотропная функции понижаются, по всей вероятности, вторично. Недостаток тироксина, помимо прочего, вызывает отсталость умственного развития. *Главные симптомы*: глупое, тупое выражение лица, сдавленный корень носа. Низкий рост, короткие конечности (рис. 76). Рост ниже, чем это требовалось бы в соответствующем возрасте, отстает от него и появление ядер окостенения (Левен, 1909; Земен, 1928; Лузер, 1929; Рейли и сотр., 1937; Уилкинс, 1938, 1941; Вулли, 1945). Половое развитие задерживается, но половое созревание может наступить. Может быть либо недостаток щитовидной железы, либо зоб. Кожа сухая, легко шелушится, бледная с желтовато-серым оттенком. Турецкое седло нередко расширенное. Роднички закрываются поздно. Из лабораторных данных отмечается повышенный уровень холестерина и пониженное содержание йода в крови. Определение основного обмена очень трудно из-за отсутствия содействия со стороны больных. В литературе упоминается понижение основного обмена (Тальбо и сотр., 1923). В моче либо вовсе нет креатина, либо он содержится в уменьшенном количестве; выделение креатинина или нормальное, или пониженное (Шелтон и сотр., 1937). Главнейшим признаком следует считать хорошую реакцию больных на лечение препаратами щитовидной железы.

д) *Паратиреогенный нанизм*. Гипопаратиреоз у ребенка может стать причиной задержки развития. Половое созревание может быть нормальным или нарушенным. Иногда отмечается гнездная плешивость. На рентгене обнаруживаются хорошо обызвествленные кости, но с отставанием возраста по ядрам окостенения. Расстояние Q—T на электрокардиограмме удлиняется.

Из лабораторных данных важное значение имеют пониженный уровень кальция и повышенный уровень фосфора крови (Шпрагю и сотр., 1945). Под влиянием паратгормона снижается уровень фосфора в сыворотке.

Псевдогипопаратиреоз по Албрайту характеризуется отсутствием реакции на дачу гормона окощитовидных желез, низким, коренастым телосложением, круглым лицом, кальцинозом кожи и преждевременным закрытием некоторых эпифизарных фуг.



Рис. 76. Мальчик тиреогенного карликового роста

е) «Панкреатогенный» инфантилизм. До открытия инсулина это заболевание встречалось чаще. В его основе лежит пониженная функция бета-клеток островков поджелудочной железы (Мориак, 1934; Уайт, 1939; Браун и сотр., 1940; Драгула, 1941; Грин и сотр., 1941; Глатцель и сотр., 1942; Энгель, 1947).

ж) Овариогенный и тестогенный нанизм. (Женская и мужская формы синдрома Тёрнера.) Врожденное отсутствие гонад сопровождается задержкой роста у обоих полов. Женщины имеют низкий рост с пропорциональным телосложением и интерсексуальными чертами (тонкий таз, слабо развитые груди). Волосы на лобке и подмышкой редкие, иногда отсутствуют. Наружные гениталии слабо развиты. Больные обычно не менструируют. На пробной лапаротомии обнаруживается полное отсутствие яичников. Эта форма нанизма часто сопровождается различными аномалиями развития.

з) Преждевременное половое созревание любого происхождения сопровождается задержкой роста на почве раннего закрытия эпифизарных фуг.

Как вирилизирующие (клетки Лейдига), так и феминизирующие (гранулезные клетки) опухоли вызывают раннее закрытие эпифизарных фуг благодаря усиленному образованию тестостерона или эстрина.

Бывает, что передозировкой хориогонадотропина или тестостерона врач сам вызывает преждевременное закрытие эпифизарных фуг. При правильно проведенном лечении хориогонадотропином или тестостероном такого осложнения не должно быть.

2. Карликовый рост сердечного происхождения. Встречается при врожденных пороках сердца (Перитц, 1911; Вебер, Портер, 1947).

3. Имеются различные формы почечного нанизма (см. главу об околощитовидных железах).

4. Карликовый рост может осложнять анемию Кули, другие гемолитические анемии (Вебер, 1926; Кули и сотр., 1927; Уиппл и сотр., 1932; Лангстон, 1935; Валентайн и сотр., 1944). Патомеханизм до сих пор еще неясен.

5. Различные формы нанизма известны на почве заболевания эпифизов. Наследственная форма была описана в 1929 году Моркио (деформирующая остеохондродистрофия). Половое созревание идет нормальным путем. Фаррелем и сотрудниками (1942) был опубликован случай, где в клинической картине отмечался дефект умственных способностей. Часть проявлений нарушения процессов окостенения обнаруживается уже при осмотре: большие размеры головы, вдавленный нос, далекие глаза и куриная грудь больных. Часто встречается нижний, дорзальный кифоз и иксообразные ноги. На рентгене видны маленькие, неправильной формы ядра окостенения. Эпифизы и метафизы длинных трубчатых костей являются деформированными, и диафизы, хотя и могут быть нормальными, но чаще все же коротки и утолщены. Нередко деформированы позвонки. Часто обнаруживаются различные деформации тазового сустава.

Карлик на почве ахондроплазии или хондродистрофии распознается обычно при первом осмотре (Кауфман, 1892). Они очень похожи друг на друга. Особенно резко бросаются в глаза короткие, по сравнению с головой, верхние и нижние конечности. Голова большая, лоб резко выдается вперед (Кис, 1913). Корень носа вдавлен из-за раннего синостоза височной кости. Длина пальцев приблизительно одинакова. Ноги у больных О-образные. Поясничный лордоз выражен, живот выпирает вперед. Оплодотворение и беременность возможны (Баласкид, 1935; Шпальдинг, 1942). Рентгеновское исследование обнаруживает тяжелые изменения. Характерность черепа обуславливается рано наступающим синостозом трибазилярной и скалистой (петрозной) частей височной кости. Кости черепа утолщаются. Роднички поздно закрываются. Наиболее тяжелые изменения отмечаются со стороны плечевой и бедренной костей, где эпифизарный хрящ в ранние годы жизни узкий и длинный (под микроскопом видны немногочисленные, неправильно расположенные хрящевые клетки). Диафизы утолщаются. Хондродистрофические карлики большей частью умные, подвижные и обладают чувством горького юмора. Шуты средневековых дворов были большей частью именно такими карликами.

Гаргойлизм (множественный дисостоз или хондроостеодистрофия или липохондродистрофия) впервые был описан Харлером (синдром Харлера, 1920). Характерные симптомы: тупое лицо, короткий нос, выступающие лобные кости, «ладьевидный череп», помутнение роговицы, лопатообразная ладонь, иксообразные ноги, куриная грудь, лягушиный живот и гепатоспленомегалия. Из лабораторных данных положительные печеночные функциональные пробы говорят о развивающемся циррозе печени. На рентгене обнаруживается удлиненное турецкое седло; иногда имеется гидроцефалия. Кости рук и ног короткие и толстые, ядра окостенения образуются поздно. Пястные кости короткие и толстые, эпифизарные фуги неправильные. Тела позвонков часто деформируются, нередко имеется нижний дорзальный кифоз и «соха valga». Умственная отсталость у этих больных сильно выражена (Эллис и сотр., 1936; Эшби и сотр., 1937).

6. Нанизм на почве заболевания костей. К этой группе относятся следующие две формы карликового роста (наследственность при обеих формах может играть этиологическую роль):

Несовершенное костеобразование (хрупкость костей). В патогенезе заболевания играет роль расстройство остеогенеза, возникающее на почве недостаточной дифференцировки остеобластов. Заболевание, помимо низкого роста, характеризуется тонкими костями, склонными к спонтанным переломам, в результате чего конечности часто деформируются. Характерны синеватый оттенок склеры, отосклероз и отсутствие зубов. На рентгеновском снимке черепа обнаруживается деформация костей черепа, швы не зара-

стают в надлежащее время. Эпифизарные фуги закрываются в обычное время. Наиболее тяжелые изменения отмечаются со стороны длинных трубчатых костей, истонченных, с порозным кортикальным слоем. Отмечается диффузный остеопороз. Лабораторные данные не обнаруживают патологических изменений (Кей, 1926; Гардинер-Хилл, 1937; Хоут, 1941; Бикел и сотр., 1943).

Остеопетроз был описан в начале этого столетия Альберс-Шёнбергом (1903/04) (мраморная кость). Характерным является наличие квадратного черепа. Сужение отверстий основания черепа вызывает сдавление переходящих через них нервов. В результате этого возникают расстройства зрения и глухота. На рентгене бросается в глаза «мраморная плотность» трубчатых костей. Мозговая полость кости исчезает (Мэк Кюн и сотр., 1934; Клифтон и сотр., 1938).

7. Карликовый рост на почве расстройств питания и обмена веществ.

а) Пониженное выделение внешнего секрета поджелудочной железы может привести к нанизму в результате недостаточности процессов всасывания. В развитии организма необходимыми являются некоторые т. н. эссенциальные жирные кислоты (линоленовая кислота) и некоторые «эссенциальные» аминокислоты (тирозин, триптофан, лизин). Спру и хронические стеаторреи у молодых людей могут стать причинами нанизма. При этом карликовый рост является пропорциональным. Больные худеют, теряют аппетит, страдают от глосситов и от трещин угла рта. Живот вздут. Больные несколько раз в день выделяют обильное количество зловонного (разложение) кала. На рентгене обнаруживается отставание возраста по окостенению. Из лабораторных данных укажем на анемию, пониженный уровень кальция и фосфора крови и содержание в кале больших количеств нейтральных жиров (Бремуэлл, 1904; Парсонс, 1927; Хейнс и сотр., 1936).

Болезнь отложения гликогена (Гирке, 1931; Херц, 1933; Месон и сотр., 1941) и билиарный цирроз из заболеваний печени (Хазенкливер, 1898; Гёттхе, 1927) могут привести к возникновению нанизма.

б) Карликовый рост на почве билиарного цирроза сопровождается увеличением печени и селезенки, желтухой, частым повышением температуры и в конечной стадии заболевания — асцитом. Процессы окостенения запаздывают. Лабораторные данные: уровень билирубина в крови повышается и дает непосредственно положительную реакцию. В моче содержится желчный пигмент. Функциональные пробы печени в начале отрицательны, но позже становятся положительными. Увеличивается содержание щелочной фосфатазы в сыворотке. Повышается уровень холестерина в крови. Снижается уровень фосфора в сыворотке. Нередко встречается нормоцитарная анемия.

в) В 1908 году Хертером был опубликован случай инфантилизма, ныне носящего его имя, возникшего, по мнению автора, на почве хронической кишечной инфекции. Клиническая картина этого заболевания характеризуется карликовым ростом, отсутствием аппетита, повторными поносами, лихорадочным состоянием и коликами в животе. Рентгенологическое исследование кишок может обнаруживать язвенный колит, региональный энтерит (Фримен, 1911; Пиппинг, 1924; Таннер, 1939). Процессы окостенения запаздывают. Иногда наблюдается гипохромная анемия и ускоренное РОЭ.

Карликовый рост на почве расстройства питания чаще всего возникает в результате авитаминозов D и C.

г) Недостаток витамина D в организме вызывает возникновение рахита, т. е. остеомаляции, возникающая до закрывания эпифизарных фуг, приводит к пролиферации эпифизарного хряща, без соответствующего отложения кальция. Рахит может иметь несколько причин: недостаточное питание, нарушение процессов всасывания, расстройство утилизации витамина D и кальция, заболевания почек с повреждением клубочков или канальцевого аппарата с нарушением обмена аминокислот. Таким образом, эта группа нанизма до некоторой степени связана с другими формами карликового роста. Здесь речь идет только о тех формах нанизма, которые возникают на почве недостатка витамина D.

Карлики-рахитики не развиваются пропорционально. Нижние конечности у них искривляются (О-образные ноги), грудная клетка деформируется (кифосколиоз) и вдоль грудины, на месте соединения хряща с костью прощупываются узелки. Часто наблюдается квадратный череп. Отмечается диффузное размягчение костей. В лабораторных данных постоянно встречается только увеличенное содержание щелочной фосфатазы в сыворотке. Уровень фосфора сыворотки колеблется. Нарушения умственных способностей часто сопутствуют заболеванию.

д) Цынга (С-авитаминоз) может привести к инфантилизму.

е) Астма и экзема раннего детского возраста могут — по мнению некоторых авторов — привести к задержке роста. По нашему мнению, аллергические явления бывают отчасти проявлениями гипофункции аденогипофиза и как таковые должны, собственно говоря, рассматриваться как симптомы, параллельные низкому росту.

ж) Карлики с болезнью Гирке являются обычно тучными (ожирение гипофизарного типа), с большой печенью. Рентгеновское исследование обнаруживает остеопороз и задержку процессов окостенения. Уровень сахара крови понижен и уровень кетоновых тел и жиров крови повышен.

8. Хронические инфекции могут привести к инфантилизму. Карликовый рост может быть связан иногда с малярией (Де Брун, 1910), сифилисом (Хохзингер, 1910) и туберкулезом (Мари и сотр., 1904).

Поздние формы гипофункции всей передней доли

Болезнь Симмондса (гипофизарная кахексия)

Сущность заболевания заключается в понижении выработки всех гормонов передней долей гипофиза или при далеко зашедших, тяжелых формах в полном прекращении работы аденогипофиза (Симмондс, 1914, 1918).

Средний возраст возникновения 41 год, но заболевание встречается и в 9-летнем возрасте.

Женщины заболевают вдвое чаще, чем мужчины. Отношение равно 7 : 4 (Эскамила и сотр., 1942).

Причина возникновения заболевания может быть самой разнообразной. Шерешевский (1925) обратил внимание на то, что переломы черепа могут вызвать недостаточность работы гипофиза. Среди этиологических факторов наиболее часто встречаются случаи некроза передней доли, осложняющие тяжелые роды, сопровождающиеся кровотечениями, шоковым состоянием. Недостаточность работы передней доли именно такой этиологии называется болезнью Шихена. Бало, изучая в 1923 году действие послеродовых эмболий на гипофиз, пришел к выводу, что небольшие эмболии не имеют функционального значения, средние по величине эмболии приводят к возникновению болезни Симмондса, а то время как большие эмболии причиняют смерть раньше, чем могли бы развиваться клинические признаки. В анамнезе этих больных часто фигурируют токсикозы беременности, родильная горячка и частые беременности (Эффкеманн и сотр., 1939; Нелсон и сотр., 1946; Куннингем, 1948; Махо, 1952).

Следующей наиболее часто встречающейся этиологической причиной является инфекция. К возникновению болезни Симмондса могут привести грипп, менингоэнцефалиты, дизентерии, дифтерии, ревматизм, эпидемические гепатиты, метастазирующие нагноения, синуситы и туберкулез (Киришбаум и сотр., 1941). На этиологическую роль гumm указал уже Будаи (1923).

Опухоль гипофиза может стать причиной болезни Симмондса (Могильницкий, 1927).

Переломы основания черепа, вследствие кровоизлияния и возникновения посттравматических артериовенозных аневризм, иногда могут являться причиной болезни Симмондса. Естественно, что хирургическое удаление или коагуляция гипофиза тоже могут быть причинами возникновения болезни Симмондса.

Холло и Саттари (1958) обратили внимание на новую этиологическую возможность: на гиперфункцию периферических желез (первичная гиперфолликулинемия, первичная андрогенная гиперфункция коры надпочечников), оказывающую тормозное влияние на деятельность гипофиза, в результате чего возникает гипопитуитаризм (вторичная болезнь Симмондса).

Недостаточность работы всей передней доли возникает лишь тогда, когда этиологическая причина вызвала разрушение 95% аденогипофиза. Такое



Рис. 77. Болезнь Симмондса

выступают, в разных вариациях, симптомы недостаточности то одной, то другой гормональной системы.

Бывает, что патогенетический фактор повреждает непосредственно гипофиз. В этих случаях полигормональная недостаточность является первично glandулярной. Может быть и такой случай, что повреждаются непосредственно гипоталамические центры аденогипофиза. Несмотря на то, что клиническая картина в обоих случаях будет совершенно одинаковой, различать их необходимо с точки зрения лечения. В этих случаях мы говорим о церебро-питуитарных формах болезни Симмондса (Кавадиас, 1947; Шалют, 1949). Если торможение гипоталамуса является психическим, т. е. возникает в результате кортикального воздействия патогенетических факторов, тогда речь идет о форме чисто церебрального патомеханизма, иными словами о нервной анорексии.

С клинической точки зрения различаются четыре формы болезни Симмондса: 1. полная форма, 2. гипофизарная микседема, 3. гипофизарная гипадрения и 4. стертые формы.

Заболевание начинается скрыто и прогрессирует медленно.

Анамнез. Тщательно собранный анамнез может обнаружить очень тонкие и ранние симптомы. Больная сообщает, что никак не может окрепнуть после тяжелых родов или перенесенной нефропатии беременности или же родильной горячки. На вопрос о том, могла ли она сама кормить ребенка, мы

состояние соответствует приблизительно тому, что получается в эксперименте на животных после удаления гипофиза. Достаточно сохранения половины передней доли, чтобы болезнь протекала без клинических проявлений, и разрушение 75% аденогипофиза вызывает только легкую форму болезни с очень умеренными проявлениями клинической картины (Шихен, 1939). Больная, страдающая легкой формой болезни Шихена, даже может забеременеть. Улучшение клинических симптомов заболевания у этих больных объясняется отчасти тем, что беременность действует раздражающе на переднюю долю, нормализуя пониженную функцию, а отчасти тем, что гормоны хориона до некоторой степени замещают недостающие гормоны передней доли.

Болезнь Симмондса, по сути дела, является комбинацией недостатка различных неvroгормональных систем передней доли гипофиза, как гипогонадизма, гипотиреотропизма, гипoadренокортикотропизма, гипосоматотропизма, гиподиабетогенизма, которые возникают вместе. Различные клинические формы болезни Симмондса обуславливаются тем, что на передний план клинической картины

обычно получаем отрицательный ответ. Менструации не возобновились даже спустя год после прекращения беременности или они появились, но были неправильными, «только показались» и прекратились. Из анамнеза этих больных мы иногда узнаем о частых, быстро следующих друг за другом, беременностях. В начале заболевания нет упоминаний о похудании. Потеря веса является поздним признаком и характеризует только полную форму болезни (Уилльямс, 1950; собственные наблюдения). Рано появляются жалобы на отсутствие аппетита и вялость. Последняя иногда заставляет больных целые дни проводить в постели. Часто у них болит голова. Они даже летом накрываются теплым одеялом. Они легко падают в обморок и часто жалуются на то, что спустя 1—2 часа после еды внезапно слабеют и даже теряют сознание. Более интеллигентные больные рассказывают о том, что раньше они интересовались театральными представлениями, книгами или обществом, а сейчас их это совершенно не интересует. Они любят своих детей, но в последнее время меньше с ними занимаются. О более тяжелых изменениях психики рассказывают обычно родственники больных. При собирании анамнеза надо интересоваться аллергическими явлениями.

Физикальное обследование. Наиболее явным признаком — если таковой имеется — служит кахексия, резкое истощение, остаются одна кожа да кости (рис. 77). Отмечается старческий вид больных, особенно лица (прогерия). Мы должны обратить внимание на существование одного симптома, не фигурирующего в литературе, а именно на *монголоидный характер лица*. Собственно говоря, этот симптом и является тем признаком, который позволяет диагностировать полную форму болезни Симмондса с первого взгляда. Распухшие верхние веки придают глазной щели косое направление. Верхние веки до некоторой степени закрывают глубоко сидящие глаза. Нередко встречается косоглазие. Отсутствие волос на лице у мужчин, сухая, матовая, потерявшая тургор кожа воскового цвета тоже относятся к особенностям лица. Уменьшение тургора и морщинистость кожи являются проявлениями вторичного гипотироксинизма. Пигментные пятна серовато-синего цвета могут иметь отношение ко вторичной гипадрении и к нарушению образования интермедины.

Волосы рано начинают сесть и быстро выпадают. Рано выпадают волосы и в других местах тела (на лобке и в подмышечной впадине). Последнее является важным отличительным признаком от нервной анорексии. Отмечается ломкость ногтей.

Часто наблюдается акроцианоз.

Границы относительной тупости сердца могут быть меньше, чем в норме; сердечные тоны приглушены. Пульс замедлен. Кровяное давление пониженное, в среднем около 100/60 мм ртутного столба. Нередки случаи ортостатической гипотонии. В перикардialной полости и в полости живота иногда отмечается наличие свободной жидкости.

В результате недостатка соматотропного гормона внутренности атрофируются (спланхномикрия), и поэтому никогда не пальпируются ни печень, ни селезенка. Гонады и наружные половые органы атрофируются у обоих полов. У мужчин атрофируется предстательная железа, у женщин — грудные железы.

На боковом снимке черепа картина турецкого седла может открыть нам многое. Особую ценность представляет обнаружение на рентгене расширения на почве опухолевого поражения, внутриселлярных обызвествле-

ний и деструктивных изменений седла. Небольшой объем седла может указать на гипофункцию, но при отсутствии других признаков это еще не является доказательством. Редко могут встречаться случаи заболевания до наступления полового созревания. В этих случаях возраст по окостенению отстает от настоящего возраста. Содержание извести в костях иногда уменьшается.

Электрокардиограмма может быть нормальной, но в случаях, где на передний план выступают явления гипотиреотропизма, на ЭКГ видны низкие колебания.

Температура тела, как правило, является субнормальной. Субфебрильность указывает на участие гипоталамуса или связана с основным заболеванием, вызывающим гипопитуитаризм.

Очень ранними признаками являются аменорея, импотенция у мужчин и понижение либидо у обоих полов.

Среди *психических и умственных признаков* заслуживают внимания сужение круга интересов, летаргическое и апатичное состояние. Больные днем страдают от сонливости, ночью не могут спать. Иногда отмечается поглупение, правда, только в далеко зашедших, тяжелых случаях. Приблизительно в половине всех случаев могут возникнуть меланхолия, конфузливость, дезориентация и психозы.

Лабораторные данные. Иногда наблюдается небольшая альбуминурия. По нашему мнению, характерной следует считать олигурию (недостаток гипотетического диуретического гормона передней доли). Бывает, однако, что болезнь Симмондса сопровождается картиной несахарного диабета (Спейн и сотр., 1946).

Уровень сахара натощак является обычно низким, в среднем около 66 мг%. Часто наблюдается снижение содержания натрия и хлора в сыворотке (признак вторичной гипадрении). В отношении уровня калия литературные данные расходятся. Содержание анорганического йода в сыворотке уменьшается, уровень холестерина обычно повышается. В сыворотке обнаруживается каротин (Эскампилла и сотр., 1942).

Усиление толерантности к углеводам отражается на чрезмерно уплощенной сахарной кривой с выраженной гипогликемической стадией (Могенсен, 1940; Грин, 1947). Чувствительность к инсулину резко повышается (нельзя всех без разбора брать на лечение инсулином по поводу похудания!), в результате чего больные склонны к спонтанным гипогликемиям. Проба с нагрузкой воды и отнятием поваренной соли положительна (Маркс, 1927; Реджестер и сотр., 1937; Фарбер, 1940; Старр и сотр., 1941). Основной обмен понижен, в среднем равняется 35%. Это является важным отличительным признаком настоящей микседемы, где основной обмен никогда не может быть ниже чем 20%. Специфически динамическое действие белков может быть как пониженным, так и нормальным (Фултон и сотр., 1932). Эти данные являются менее надежными. При исследовании желудочного сока часто обнаруживается ахилия.

Число эритроцитов равно в среднем 3 500 000, содержание гемоглобина в среднем 65%. Нередко отмечается лейкопения. При анализе крови обнаруживаются нейтропения, эозинофилия (в среднем около 6%), относительный лимфоцитоз и моноцитоз (Силвер, 1933; Снаппер и сотр., 1937).

Определение фолликулостимулирующего гормона является наиболее важным *гормональным анализом*. Во всех случаях содержание фолликулостимулирующего гормона в моче не превышает 10 мышиных единиц на литр

(Эскамила, 1949). Выделение эстрина либо понижено, либо отсутствует (Жайлер, 1948). Выработка 17-кетостероидов уменьшается. В случаях, наблюдаемых нами, выделение 17-кетостероидов у взрослых равнялось 2—3 мг/24 часа. Понижается и выделение 11-оксистероидов (Веннинг и сотр., 1947; Догедей и сотр., 1948; Шихен и сотр., 1949). Выделение тиреотропного гормона либо уменьшается, либо полностью отсутствует (Коллин, 1949). Эти больные не выделяют кортикотропного гормона.

Введение в диагностику вещества под обозначением SU 4885 дало новые возможности для изучения функциональных способностей и резервных сил гипофиза. 11-бета-гидроксилаза-активность коры надпочечников избирательно парализуется этим соединением. При применении данного вещества уменьшается выделение кортизона, тормозящего выработку АКТГ. Кора надпочечников вырабатывает главным образом 11-дезоксикортикостероиды, причем, т. к. выработка АКТГ не подавлена, в увеличенном количестве. Легко измеряется степень патологически повышенной секреции общего кортикоида. При недостаточности функции гипофиза секреция АКТГ является недостаточной и не увеличивается даже при отсутствии кортизона; в этих случаях, несмотря на введение SU 4885, не увеличивается секреция общего кортикоида (Лиддл и сотр., 1959; Гольд и сотр., 1960).

При биопсии яичка обнаруживается либо гипоплазия, либо атрофия семенных канальцев. В более выраженных случаях сперматогенез может полностью отсутствовать. Исчезают клетки Лейдига. Если имеется семенная жидкость, то ее исследование обнаруживает азооспермию. Эндометрий либо гипоплазирован, либо атрофичен. Цитологическое исследование влагалища обнаруживает атрофию и уменьшение содержания гликогена в клетках (Хорракс и сотр., 1953).

Консилиум специалистов всегда должен быть проведен. 1. Консилиум офтальмолога. Офтальмологическое обследование может обнаружить отек соска или — в случае битемпоральной или асимметрически расположенной опухоли — гемианопсию. 2. Невролог может оказать помощь в диагностике опухоли и в проведении психиатрического обследования. 3. Гинекологический осмотр является необходимым для оценки состояния внутренних половых органов. Эндометриальную биопсию должен делать тоже гинеколог. 4. Биопсия яичка проводится урологом.

Помимо развернутой клинической формы болезни Симмондса имеются и такие формы, где в клинической картине преобладают признаки доминирующего недостатка того или иного тропного гормона.

В нижеследующих главах рассмотрим отдельно семиотику *гипофизарной микседемы* и *гипофизарной гипадении*. Еще раз подчеркиваем, что здесь речь идет не об отдельных заболеваниях, а о неполных (стертых) формах болезни Симмондса.

Г и п о ф и з а р н а я м и к с е д е м а

Гипофизарная микседема является заболеванием, при котором гипofункция тиреотропной-тироксинной системы происходит из аденогипофиза. Данное заболевание, следовательно, является церебро-питуитарной формой микседемы, в противоположность настоящей микседеме, где гипofункция этой же системы имеет периферическое происхождение.

Клинически оба заболевания похожи друг на друга, и это естественно, т. к. клиническая картина в обоих случаях основана на недостатке тироксина. Но при гипофизарной микседеме имеется не только гипотиреотропизм, а также — хотя и в меньшей степени — гипокортикотропизм и гипогонадотропизм, поэтому количественное определение этих гормонов играет решающую роль в постановке диагноза. Важность определения фолликулолизирующего гормона, особенно после менопаузы, подчеркивается ван Арсделем (1956). Изучение влияния нагрузки тиреотропным гормоном тоже имеет немаловажное значение, т. к. при этом при гипофизарной микседеме увеличивается поглощение йода в щитовидной железе и повышается уровень йодопотеинов в крови. При дифференциальной диагностике этих двух форм микседемы имеется еще один важный отличительный признак, а именно: лечение препаратами щитовидной железы. Настоящая микседема очень хорошо реагирует на лечение препаратами щитовидной железы. Состояние больного гипофизарной микседемой, наоборот, ухудшается при таком лечении, т. к. тироксин, как периферический гормон, продолжает понижать функцию гипофиза. *Микседема, не реагирующая на лечение препаратами тиреоидеи, не является настоящей микседемой.*

Постановка диагноза облегчается проведением нагрузки тиреотропным гормоном: при такой нагрузке состояние больных гипофизарной микседемой улучшается и повышается уровень йодопотеинов в сыворотке. При равных условиях больные настоящей микседемой не реагируют на введение тиреотропного гормона.

Г и п о ф и з а р н а я г и п а д р е н и я

(Гипофизарная аддисонова болезнь)

В основе заболевания лежит, главным образом, кортикотропная-кортикоидная гипофункция, исходящая из аденогипофиза. Заболевание является как бы церебро-питуитарной формой болезни Аддисона.

В симптоматологическом отношении клиническая картина не так богата, как при болезни Симмондса, но богаче, чем при аддисоновой болезни. Клиническая картина отличается от болезни Симмондса, т. к. несмотря на то, что понижены и гонадотропная, и тиреотропная функции, все же на фоне общей картины резко выступают вперед выраженная адинамия и расстройство пигментации, т. е. признаки гипокортикализма. По нашему мнению, неверно, что при гипофизарной гипадрении отсутствует пигментация слизистых оболочек и кожи. К клинической картине аддисоновой болезни прибавляются признаки гипофункции передней доли (аменорея, отсутствие волосяного покрова, атрофия грудных желез). Сначала эти признаки могут и не быть, но позже появляются и становятся все более выраженными. Диагноз подтверждается проведением нагрузки АКТГ.

При гипофизарной гипадрении, вопреки тому, что наблюдается при аддисоновой болезни, под влиянием действия гормона улучшается состояние больных и увеличивается содержание 17-кетостероидов и кортикоидов как в крови, так и в моче. Упомянутое вещество при лабораторной диагностике болезни Симмондса, вероятно, будет играть важную роль и в проведении дифференциального диагноза между аддисоновой болезнью и гипофизарной гипадренией.

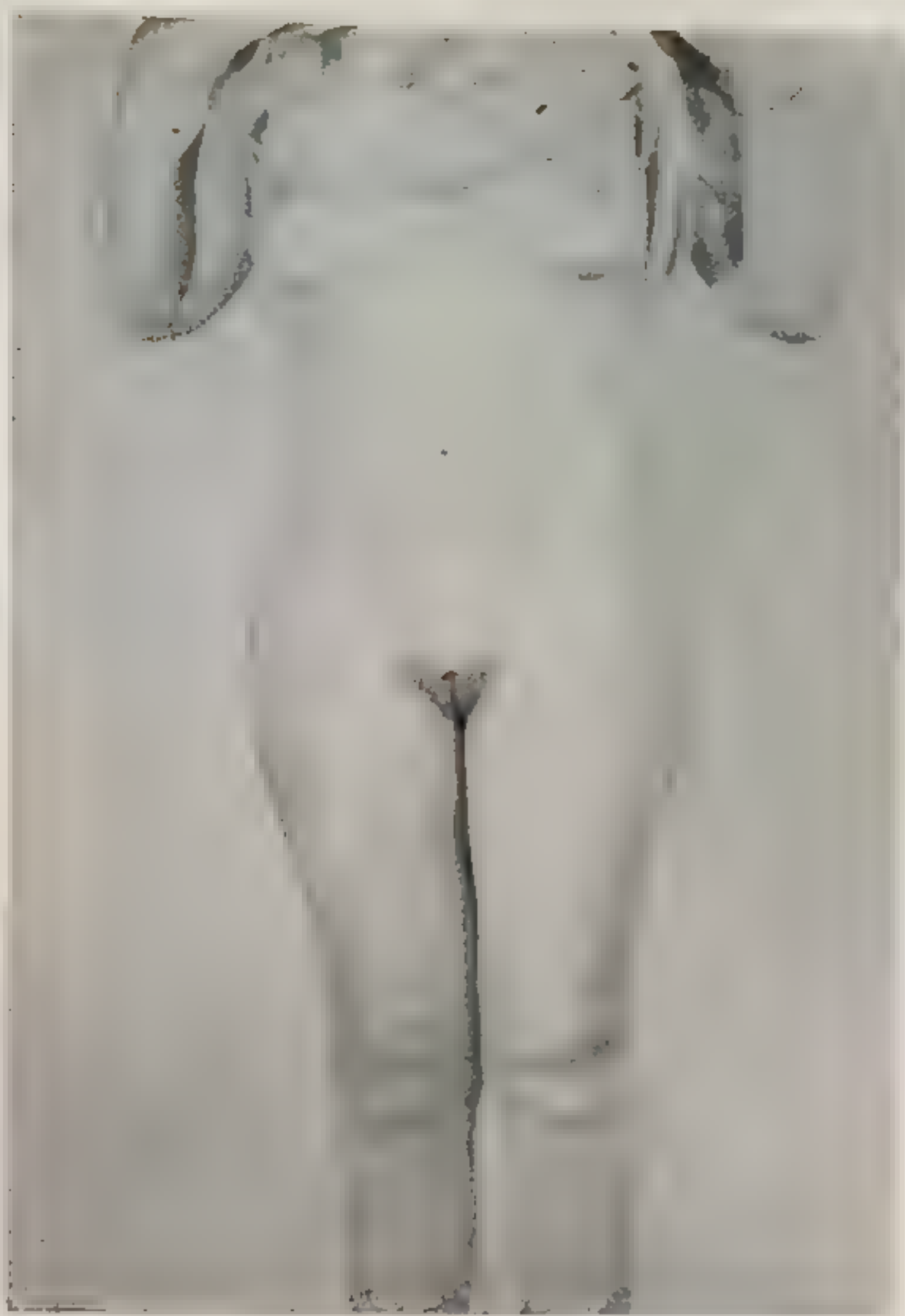
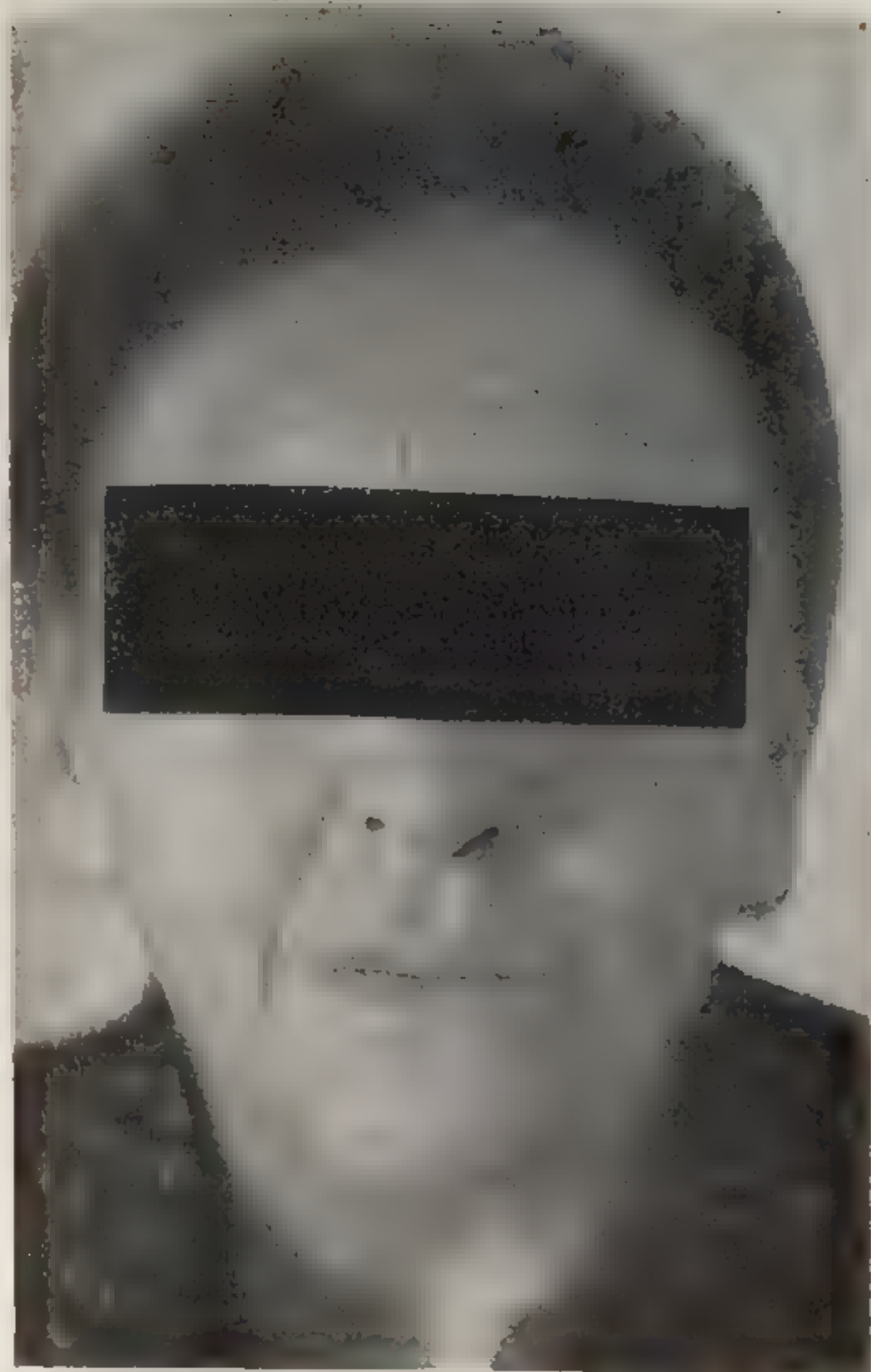


Рис. 78. Гипофизарная микседема

Неполные (стертые) формы болезни Симмондса

Эти формы характеризуются тем, что в клинической картине все они имеют что-то от всех признаков болезни Симмондса. Разница несущественная, только по степени выраженности. Большая часть этих больных живет среди нас и ходит от врача к врачу с диагнозом: неврастения, истерия. Они худые и слабые, едят мало и жалуются на желудок, быстро утоляют голод и страдают от запоров. У них имеются расстройства менструального цикла, кровотечения меньше, чем было раньше, опаздывает на одну-две недели или же наоборот, начинается раньше. Мужчины не импотентны, но либидо у них понижается. Они объясняют это перегруженностью работой и утомлением.

Отмечается низкая сахарная кривая и отсутствует специфически-динамическое действие. Иногда обнаруживается пониженное выделение 17-кетостероидов. Очень важно, что состояние этих больных улучшается под влиянием комбинированного гормонального лечения. Имеется группа женщин, которые по-настоящему хорошо чувствуют себя только во время беременности. В части этих случаев речь идет о стертой форме болезни Симмондса.

Нервная анорексия

Нервная анорексия впервые была описана *Мортоном* (1694) и позже *Нодо* (1789). Основная характеристика болезни дана *Галлом* (1868).

Нервная анорексия является церебральной формой болезни Симмондса. В основе заболевания, как и при болезни Симмондса, лежит гиподисфункция



Рис. 79. Нервная анорексия

на лобке и в подмышечной впадине никогда не выпадают полностью. Часто наблюдается лануго по всему телу (главным образом по разгибательной стороне конечностей). Психика больных при этих двух заболеваниях резко отличается. Уже Галл обратил внимание на большую силу воли больных нервной анорексией. Крайне истощенные ходят работать и упорно стараются выполнять свои обязанности. Они почти полностью лишены мускулатуры и все же нельзя их считать адинамичными.

Заболевание медленно прогрессируя, может перейти в болезнь Симмондса, поэтому вовремя поставленный диагноз имеет значение с точки зрения лечения.

Дифференциальная диагностика болезни Симмондса (Гипофизарная кахексия)

При дифференциальной диагностике болезни Симмондса врач встречается с рядом проблем. Прежде всего надо дифференцировать болезнь Симмондса внутри «собственной гормональной системы» от нервной анорексии, гипофизарной микседемы и гипофизарной гипадении. Далее, приходится

аденогипофиза. Исходная точка болезни находится в коре головного мозга, и нервно-гормональная цепь прерывается в гипофизарном центре лишь вторично.

Заболевание начинается в более раннем возрасте, чем болезнь Симмондса, обычно в период полового созревания, т. е. когда психика наиболее уязвима, в среднем около 21 года. Женщины заболевают в 9 раз чаще, чем мужчины.

В качестве причины всегда можно найти какой-нибудь психической конфликт; ссора с родителями или «безнадежная любовь». В результате такого конфликта больные сначала не хотят и позже уже не могут питаться нормально. Бывает, что заболевание начинается с желания похудеть, что исполняется слишком усердно.

Анамнез играет решающую роль в распознавании заболевания: психическое начало болезни. Симптомы в основном соответствуют признакам болезни Симмондса: кахексия (рис. 79), прогерия (никогда не выражена сильно), редкий пульс, запоры и аменорея. Важным отличительным признаком следует считать, что волосы

дифференцировать последние два заболевания от периферических, glandулярных форм собственной гормональной системы, т. е. от микседемы и от аддисоновой болезни. Из других эндокринных заболеваний с точки зрения дифференциальной диагностики надо иметь еще в виду гипертиреоз. Из неэндокринных заболеваний при дифференциальной диагностике приходится считать со следующими заболеваниями: злокачественными опухолями, злокачественным малокровием, нарушениями процессов всасывания, в том числе спру, язвенным колитом, туберкулезным поражением, хроническим нефритом, психозами и случаями кахексии, осложняющей артериосклероз мозговых сосудов.

Болезнь Симмондса — нервная анорексия

Анамнез. При болезни Симмондса всегда имеется в анамнезе тяжелое кровотечение. При нервной анорексии в анамнезе фигурирует тяжелый психический конфликт.

Физикальное обследование. Кахексия. При болезни Симмондса не всегда имеется. При нервной анорексии является постоянным признаком. Прогерия. У мужчин при болезни Симмондса всегда выражена, при нервной анорексии редко наблюдается. Гипогенитализм имеется при обоих заболеваниях. Важным отличительным признаком следует считать, что у женщин при болезни Симмондса грудные железы очень часто атрофируются, в то время как при нервной анорексии, даже в самых тяжелых случаях, это не наблюдается. Волосы на лобке и в подмышечной впадине при болезни Симмондса выпадают уже рано, а при нервной анорексии волосы редют, но никогда не выпадают. Волосяной покров тела при болезни Симмондса всегда редет. При нервной анорексии часто наблюдается гипертрихоз. Температура: при болезни Симмондса часто является субнормальной, при нервной анорексии — редко.

Рентгеновский снимок. Картина турецкого седла при болезни Симмондса является нормальной в половине всех случаев. При нервной анорексии картина турецкого седла всегда нормальна.

Психо-ментальные симптомы. Интеллект у больных болезнью Симмондса сужен, притуплен, умственные реакции замедляются: память ухудшается,

больные апатичны. Импульсивность, энергичность и умственная подвижность больных нервной анорексией находится в резком контрасте с психоментальными признаками страдающих болезнью Симмондса.

Лабораторные данные. При болезни Симмондса часто имеется эозинофилия — при нервной анорексии эозинофилии никогда нет. Уровень сахара крови натошак и сахарная кривая более низки при болезни Симмондса, чем при нервной анорексии. Данные гормонального анализа не помогают при дифференциальной диагностике.

Решающим отличительным признаком между двумя заболеваниями является клиническое течение. Если наступает выздоровление, тогда заболевание было нервной анорексией. Если больной поправляется при соответствующем питании (через зонд, вливание питательной жидкости), тогда у него имеется нервная анорексия. Следует знать, что можно умереть и от нервной анорексии.

Отличие болезни Симмондса от ее стертых форм

При болезни Симмондса имеется пангипопитуитаризм, т. е. секреция всех гормонов передней доли понижается примерно в одинаковой мере. При гипофизарной микседеме на передний план клинической картины выступают симптомы микседемы. В соответствии с этим кахексия не наблюдается даже при далеко зашедшей стадии заболевания, более того, у больных скорее лишний вес. При гипофизарной гипадрении на передний план клинической картины выступает гипофункция АКТГ-кортизонной системы и в соответствии с этим наблюдаются выраженная астения, адинамия и нарушение пигментации.

Отличить эти два заболевания важно не столько от болезни Симмондса, сколько от соответствующих периферических glandулярных заболеваний.

Различие между гипофизарной и тиреогенной микседемой

Гипофизарная микседема является редким заболеванием, в противоположность тиреогенной микседеме, встречающейся гораздо чаще.

Жалобы. При гипофизарной микседеме часто имеются жалобы на головные боли, при микседеме эти жалобы встречаются редко. У больных при гипофизарной микседеме рано возникает аменоррея, тогда как больные тиреогенной микседемой чаще всего страдают от меноррагий. В остальном жалобы одинаковы при той и другой болезнях.

Физикальное обследование больных ничем не помогает в дифференциальной диагностике.

Рентгеновское исследование. Увеличение размеров турецкого седла обычно говорит в пользу гипофизарной микседемы, но нельзя упускать из виду, что при кретинизме тоже можно обнаружить увеличенное седло.

ЭКГ. Явление «понижения вольтажа» при гипофизарной микседеме менее выражено, чем при тиреогенной.

Лабораторные данные. Принимаются во внимание следующие данные: при гипофизарной микседеме обычно имеется гипопроотеинемия, а при тиреогенной микседеме ее никогда не бывает. Сахарная кривая при гипофизарной

микседеме часто является низкой, при тиреогенной она может быть пониженной. При гипофизарной микседеме отмечается повышенная чувствительность к инсулину. При тиреогенной микседеме чувствительность к инсулину считается пониженной. Проба Робинсона положительна при гипофизарной микседеме и отрицательна при тиреогенной. Если у больных микседемой в моче не содержится фолликулолестимулирующего гормона после менопаузы, микседема является, по всей вероятности, гипофизарной; если же фолликулолестимулирующий гормон содержится или имеется даже в увеличенном количестве, то, по всей вероятности, мы имеем дело с тиреогенной микседемой. При гипофизарной микседеме цитологическое исследование влагалищного мазка всегда указывает на понижение или отсутствие эстрогенного действия, при настоящей же микседеме — если она возникла не после климактерического периода — всегда имеется эстрогенное действие. Секреция 17-кетостероидов понижается как при гипофизарной, так и при тиреогенной формах микседемы. Секреция тиреотропного гормона повышается при тиреогенной микседеме. После введения тиреотропного гормона наступает улучшение гипофизарной микседемы, но тиреогенная микседема не реагирует. При гипофизарной микседеме при этом повышается содержание йодопротеинов.

Патологические изменения со стороны глазного дна и поля зрения говорят в пользу гипофизарной микседемы.

Наконец, напомним об одном из важнейших симптомов: если состояние больного микседемой ухудшается после лечения препаратами щитовидной железы, то микседема имеет гипофизарный характер, если улучшается, то больной страдает от тиреогенной микседемы.

Различие между гипофизарной гипадренией и аддисоновой болезнью

Гипофизарная гипадрения является редко встречающимся заболеванием, а аддисонова болезнь встречается чаще.

Туберкулезное заболевание в анамнезе говорит в пользу аддисоновой болезни.

Жалобы. Расстройства менструального цикла, наличие аменореи указывают на возможность гипофизарной гипадрении. Женщины, страдающие аддисоновой болезнью, регулярно менструируют и могут забеременеть. Отсутствие либидо говорит в пользу гипофизарного происхождения.

Физикальное обследование. Данные, отрицающие наличие пигментных пятен на коже и слизистых оболочках при гипофизарной гипадрении, нельзя считать правильными. Волосы на лобке и в подмышечной впадине выпадают при гипофизарной гипадрении и редуют только при аддисоновой болезни. При гипофизарной гипадрении гениталии атрофируются, при аддисоновой болезни они нормальны.

Увеличенное *турецкое седло* говорит о гипофизарной гипадрении.

Лабораторные данные. Изучение электролитов сыворотки не дает дифференциально-диагностической возможности. Изменения натрия, хлора и калия идут параллельно при обоих заболеваниях и эти изменения наступают поздно, вернее, при аддисоновой болезни только во время кризиса заболевания. Основной обмен понижен при обоих заболеваниях, только при гипо-

физарной гипадрении он обычно ниже 20%, а при аддисоновой болезни не достигает 20%.

Если у больного с подозрением на аддисонову болезнь нет анемии, тогда есть возможность возникновения кризиса. Если в моче нет фолликулостимулирующего гормона, то более вероятен диагноз гипофизарной гипадрении, а если имеется, тогда, по всей вероятности, мы имеем дело с аддисоновой болезнью. Положительная проба Торна с АКТГ (падение числа эозинофилов больше чем на 50%), говорит о гипофизарной гипадрении, в то время как отрицательная проба указывает на возможность аддисоновой болезни. Если секреция 17-кетостероидов и 11-оксистероидов увеличивается под влиянием действия АКТГ, это значит, что кора надпочечников могла бы выполнять свою работу при соответствующем стимуле со стороны аденогипофиза, т. е. больной страдает от гипофизарной гипадрении. При лабораторной диагностике болезни Симмондса было упомянуто вещество SU 4885, которое могло бы играть важную роль и в дифференциальной диагностике гипофизарной гипадрении и аддисоновой болезни. Изменения со стороны глазного дна и поля зрения говорят в пользу гипофизарной гипадрении.

Отличие болезни Симмондса от гипертиреоза

Оба заболевания сопровождаются выраженной адинамией и приводят к кахексии. Мы располагаем следующими отличительными признаками.

Больные болезнью Симмондса лишены аппетита, а гипертиреотики, по крайней мере в начале болезни, едят много, но несмотря на это, худеют. Физикальное обследование выявляет много отличительных признаков. При гипертиреозах имеются экзофтальм, зоб, тахикардия и тремор конечностей. Всего этого нет при болезни Симмондса. Кожа при гипертиреозе теплая и влажная на ощупь, чем отличается от сухой, холодноватой кожи у больных болезнью Симмондса. Половые органы при гипертиреозе нормальны. Кровяное давление при гипертиреозе большей частью повышено и амплитуда пульса увеличена. У больных болезнью Симмондса в большинстве случаев отмечается пониженное кровяное давление и амплитуда пульса у них либо нормальна, либо снижена. Основной обмен при гипертиреозе повышен, увеличивается содержание йодопротеинов в сыворотке и понижается уровень холестерина крови.

Отличие болезни Симмондса от заболеваний неэндокринной природы

Дифференцировать болезнь Симмондса от злокачественных опухолей считается иногда трудной задачей. Отдельные неопределенные симптомы, например нормальное выделение 17-кетостероидов и вообще нормальные данные гормонального анализа, отсутствие прогерии могут направить диагностические поиски в сторону опухоли, но сказать, что кахексия связана с опухолевым поражением, можно только в случае бесспорного доказательства в пользу опухоли.

Обычно не представляет трудностей дифференцировать болезнь Симмондса от злокачественного малокровия на основании картины крови и данных стеральной пункции.

Из группы заболеваний с нарушением процессов всасывания, спру отличается частым стулом, выделением большого количества зловонного, жирового стула, низким уровнем кальция крови, увеличением селезенки и печени, макроцитарной анемией, трещинами вокруг рта и наличием глосситов. Пеллагра отличается характерными кожными симптомами. Язвенный колит характеризуется лихорадочным состоянием, частым стулом и выделением жидкого, гнойного, с примесью крови, кала. На рентгене видна характерная

для язвенного колита картина. При ректоскопии обнаруживаются изъязвления в нижнем отделе толстого кишечника, приблизительно до 30 сантиметров.

Туберкулез тоже может стать причиной кахексии. У больных имеется лихорадка или субфебрильная температура. Рентгеновское исследование грудной клетки выявляет характерные патологические изменения. В мокроте в большинстве случаев можно обнаружить палочки Коха и эластические волокна.

Больные *хроническим нефритом* имеют характерный вид: лицо одутловатое с характерным бледно-серым цветом, что нередко создает впечатление, что у больного имеется болезнь Симмондса. Небольшое количество белка в моче и снижение клиренса, благодаря экстраренальным причинам, могут ввести врача в заблуждение. Повышение кровяного давления, астенурия, увеличение содержания остаточного азота в крови и характерный анамнез (скарлатина, ревматизм) могут дать правильное направление диагностическим поискам. Отсутствие классических признаков болезни Симмондса, конечно, имеет немаловажное значение при дифференциальной диагностике.

Больные, страдающие *деменцией старческого* возраста или различными психозами, очень часто худеют.

Несколько слов о наиболее часто наблюдаемых диагностических ошибках в связи с болезнью Симмондса

Врач может ошибаться следующим образом: 1. он не распознает болезнь Симмондса, и, заметив тот или иной характерный признак, дает ему ошибочную оценку; 2. он диагностирует другое заболевание.

Во-первых: он обнаруживает одутловатое лицо и умственную отсталость и даже дает больному препараты щитовидной железы, но не замечает неэффективности лечения.

У больной имеется аменоррея. Врач направляет больную к гинекологу, который считает, что женщина в возрасте 40 лет может уже иметь аменоррею. В этом случае диагноз гинеколога сводится к раннему климаксу, и врач успокаивается на этом. У больной даже нет приливов: ее не стоит лечить. Если бы он обратил внимание на выпадение волос на лобке, он мог бы не ошибаться. Волосы на лобке, хотя и редют, но полностью, как правило, никогда не выпадают.

Очень легко ставить диагноз спонтанной гипогликемии, считая это проявлением аденомы инсулярного аппарата, заканчивая на этом диагностические исследования.

Обнаруживается анемия, и без дальнейших исследований начинается лечение. Часто ставится диагноз злокачественного малокровия, и, если больной попадает к гематологу, тот находится в полном замешательстве, когда просят его высказать мнение о характере картины костного мозга больного, получавшего уже препараты печени.

Если жалобы появляются впервые после тяжелых родов, врач склонен сказать, что после тяжелой «болезни» выздоровление наступает медленнее. Позже, по истечении нескольких лет эти анамнестические данные стираются.

Много бывает ошибок при оценке трудоспособности. Всегда является проблемой вопрос: больной не хочет или не может работать. При легких формах болезни врач склонен поверить, что больные не хотят работать и ставится диагноз неврастения, истерии, невропатии или вегетативной дистонии, что оценивается больными как обвинение. Добросовестный врач станет интересоваться обстановкой, окружающей больного, может узнать, что больной в последнее время мало интересуется семьей, детьми, целый день проводит в постели (лентяйничает, говорит себе врач) — тогда судьба больного надолго предрешена. Врачи иногда очень легко ставят диагноз начинающегося склероза мозговых артерий или деменции старческого возраста, если имеют дело с больными старше 50 лет, с замедленным мышлением и медленной речью. Надо было бы только вспомнить о существовании такого заболевания, как болезнь Симмондса, и врач непременно обследовал бы больного как следует.

Выраженные формы болезни Симмондса легко диагностируются при первом осмотре больных, стертые формы не ускользнут от внимания, если помнить о них.

Во-вторых: как диагностическая ошибка чаще всего встречается диагноз злокачественной опухоли. Эндокринологи ошибаются обычно по-другому, при наличии злокачественной опухоли они иногда ставят диагноз болезни Симмондса. Это большая ошибка.

Ошибочный диагноз хронического нефрита скоро исправляется врачом, если он сможет как следует обследовать больного.

В трудном положении находится врач, если он впервые видит больного болезнью Симмондса в состоянии комы. Если такие больные не умирают от какого-либо интеркуррентного заболевания, их жизнь кончается комой. При дифференциальной диагностике коматозных состояний врач переберет все возможности и последняя из возможностей будет мысль об апитуитаризме. Начальные судороги больше указывают на эпилепсию, одутловатое лицо напоминает уремию, низкий уровень сахара крови говорит в пользу гиперинсулинизма, и медленно развивающаяся потеря сознания больше походит на энцефаломалицию, или врач без всякого основания думает об отравлении препаратами барбитуратовой кислоты. У бессознательного больного невозможно проводить многие исследования, но осмотр можно делать в любом случае. При отсутствии лобка надо прощупать яички или у женщин провести консилиум гинеколога. Установление гипоплазии яичек или маленькой матки иногда сразу может решить все диагностические проблемы.

II. Заболевания, сопровождаемые гиперфункцией передней доли

1. Частичная гиперфункция передней доли

Болезни, основанные на гиперфункции эозинофильных клеток

Мы различаем две формы в зависимости от того, когда началась эозинофильная гиперфункция: до закрытия эпифизарных хрящей или позже, после их закрытия. В первом случае развивается *гигантизм*, во втором — *акромегалия*.

Надо знать, что акромегалия встречается и в детском возрасте (*Петеньи и Янкович, 1921*) и что у гипофизарных гигантов (гигантизм) часто обнаруживаются акромегалоидные черты.

Г и п о ф и з а р н ы й г и г а н т и з м

Если соматотропная гиперфункция возникает до окончания периода роста, то в результате этого будет наблюдаться чрезмерный рост эпифизарных хрящей.

Массалонго (1892) впервые установил, что акромегалия и гигантизм являются идентичными заболеваниями, и создал понятие гипофизарного гигантизма. *Эвансу* и сотрудникам в 1921 году впервые удалось получить гигантский рост в эксперименте на животных введением экстракта передней доли гипофиза.

Гипофизарная форма гигантизма обычно начинается в раннем детском возрасте, но может начинаться и во время полового созревания. У гигантов, упомянутых в литературе, чрезмерный рост начался рано. К гигантскому росту, начинающемуся в период полового созревания, обычно примешиваются акромегалоидные черты. Чаще всего рост начинается в возрасте около 12 лет. Продолжительность жизни этих больных невелика. *Хатчинсон (1900)* сообщает свои наблюдения над 8 гигантами; все умерли в возрасте около 21 года. Среди них была женщина ростом в 244 см.

Заболевание чаще встречается у мужчин (*Хатчинсон, 1900; Харкстал, 1943*).

В качестве *этиологической причины* чаще всего упоминаются эозинофильная аденома или гиперплазия эозинофильных клеток (*Домм и сотр., 1925*). Инфекционные заболевания, в первую очередь энцефалиты, могут играть роль этиологического фактора. В части случаев найти причины

болезни не удалось. Наследственный фактор играет несомненную роль. Среди членов одной семьи было выявлено несколько гигантов. В семье гиганта чаще встречаются тучные люди, карлики или страдающие от гипогонадизма.

Гиперфункция эозинофильных клеток в части случаев подавляет работу базофильных клеток, что влечет за собой пониженную выработку гонадотропина и АКТГ и в результате этого возникновение соответствующих клинических признаков.

На основании *клинического течения* заболевания различают две формы. При одной форме рост идет толчками с наличием периодов относительного покоя. При другой форме рост продолжается равномерно, иногда даже после 30 лет. В литературе приводится сравнительно мало достоверных случаев. Одним из наиболее тщательно изученных случаев является Альтонский гигант (Крук, 1953). Он родился нормальным ребенком. В годовалом возрасте у него началось эксцессивное развитие. В 9-летнем возрасте он был ростом в 185 см и в 22-летнем достиг роста в 271,7 см. Но он продолжал расти и дальше. Больной Харкстала (1943) к 21 году достиг 220 сантиметров; все эпифизарные фуги были еще открытыми. В обоих случаях на рентгене обнаружались патологические изменения со стороны турецкого седла. Больной, наблюдавшийся Беренсом и его сотрудниками (1932), начал усиленно расти в 6-месячном возрасте. В 13-летнем возрасте он был ростом в 219 см и весом в 126 кг.

Анамнез. По сообщениям родителей, их ребенок родился нормальным как в отношении длины, так и веса тела. Эти данные являются особенно ценными с точки зрения отличия от примордиального гигантизма. Ребенок рано начинает усиленно расти (или в возрасте около 12 лет) и выделяется среди ровесников.

Больные часто жалуются на головные боли и перемещающиеся боли в конечностях. У мужчин часто бывают жалобы на то, что сначала усиленное либидо постепенно угасает и переходит в полную импотенцию. Гиперсексуальные явления у женщин встречаются редко. Гипогонадизм и аменорея наступают сравнительно рано. Больные жалуются на сильную слабость, которая тем более беспокоит их, что они прежде обладали значительной силой. Часть больных в начальной стадии заболевания жалуется на чрезмерно повышенный аппетит. Относительно умственной слабости больных рассказывают обычно родители. Часто имеются жалобы на раздражительность.

Физикальное обследование. Важнейшие данные диагностики получаются путем осмотра больных: они гиганты. Границы гигантского роста твердо еще не установлены; некоторыми авторами нижняя граница определяется в 190 см, другими в 205 см. Несомненно, что среди скандинавов нередко встречаются люди ростом в 190—195 см, и они, с точки зрения эндокринологии являются совершенно здоровыми.

Гипофизарный гигант характеризуется необычно длинными и большими конечностями. Вследствие этого расстояние растяжения рук превышает длину тела и размеры нижней половины тела превышают размеры верхней половины. Антропометрические особенности гипофизарного гиганта и больных гипогонадизмом очень сходны и, по всей вероятности, они имеют общее происхождение; это гипогонадизм, рано или поздно присоединяющийся к гиперсоматотропизму. Дорзальный кифоз, встречающийся часто, может

затруднять точное измерение продольного размера тела. Голова, чаще всего, относительно мала. Редко наблюдается экзофтальм. В возрасте старше 20 лет часто обнаруживаются акромегалоидные черты. Кисти большие, иногда наблюдается арахнодактилия («пальцы паука») (Трауб, 1939). Часто наблюдается *genu valgum* и *hallux valgus* на большом пальце ноги вследствие давления, оказываемого тесной обувью.

Вес тела обычно соответствует росту. Гиганты начинают прибавлять лишние килограммы только по прекращении дальнейшего роста. В этом случае возникает ожирение по гипофизарному типу.

Окраска кожи сначала ничем не отличается от нормальной и только позже, с развитием анемии начинает приобретать бледно-желтый оттенок. Часто видны веснушки. Кожа на ощупь мягкая, не сухая. Волосы пышные и грубые. Борода и волосы в подмышечной впадине у мужчин редкие, лобок выглядит, как у женщин. Волосы растут бурно, если заболевание началось поздно, в период полового созревания. Позже, в далеко зашедших случаях, волосы выпадают.

Состояние половых органов зависит от того, когда началось заболевание, раньше или позже периода полового созревания. В рано начинающихся случаях обнаруживаются нормальные половые органы, т. е. размеры половых органов соответствуют гигантосомии. Грудные железы у женщин развиты плохо. У мужчин нередко наблюдается образование молозива (Мандль и сотр., 1931).

Пульс нормальный или замедленный. Кровяное давление имеет склонность к гипертонии.

Внутренние органы обычно увеличены. Это можно установить отчасти физикальным обследованием, отчасти рентгенологическим исследованием.

Рентгеновский снимок черепа. Свод черепа утолщен. На затылочном возвышении часто видны экзостозы. По всему телу в местах прикреплений сухожилий обнаруживаются гиперостозы, экзостозы. Швы срастаются поздно. Околоносовые пазухи в большинстве случаев сильно увеличены. Нижняя челюсть увеличивается пропорционально. Позже к гигантизму может присоединиться акромегалия и тогда нижняя челюсть увеличивается непропорционально и обнаруживается прогнатия. Турецкое седло в большинстве случаев расширяется в виде шара вследствие имеющейся эозинофильной аденомы. Задние клиновидные отростки кажутся подточенными, передние увеличиваются, и дно турецкого седла может быть неравномерным (Трауб, 1939; Кинселл и сотр., 1948). Турецкое седло, конечно, может увеличиваться не только в результате наличия опухоли. В этом случае причиной может быть чрезмерный рост клиновидной кости. Эпифизарные фуги могут оставаться открытыми даже в возрасте 30 лет и естественно, что возраст по окостенению сильно отстает (Харкстал, 1943). Наблюдаются тяжелые изменения со стороны эпифизарных хрящей (некрозы: Трауб, 1939). Экзостозы и увеличение бугорков на длинных трубчатых костях дают ценные дифференциально-диагностические признаки в отношении гипогонадизма, где кости тоже удлиняются. Предплечье длиннее, чем плечо, и голень длиннее бедра. В отдельных случаях можно обнаружить тяжелые изменения суставов (деформирующие артриты при акромегалии: Эрдхейм, 1931).

Электрокардиограмма, как правило, нормальна. В последней стадии заболевания, соответственно миодегенерации, отмечаются различные изменения на электрокардиограмме.

Температура тела нормальна, но были описаны случаи и с субнормальной температурой (Хамберд, 1937). Такое явление трудно объяснить при наличии усиленного основного обмена этих больных.

Половые функции обычно усиливаются при гиперактивной стадии заболевания. Способность оплодотворения очень часто понижается уже в начале заболевания. У женщин рано возникает аменорея.

Симптомы со стороны нервной системы и психо-ментальной функции очень пестры. Одним из наиболее важных признаков следует признать — при наличии большой эозинофильной аденомы — развитие битемпоральной гемианопсии. Опухоль, вырастающая из турецкого седла, если где-либо оказывает давление, то чаще всего сдавливает волокна, перекрещивающиеся в зрительном перекресте; при этом разрушаются волокна, идущие к носовой половине сетчатки, в результате чего выпадает темпоральное поле зрения. Характер выпадения поля зрения определяется направлением роста опухоли. Выпадение поля зрения может происходить неправильно и в виде исключения — по гомонимному типу. Сужение отверстий на основании черепа может привести к повреждению других черепномозговых нервов, вследствие чего иногда возникает глухота и аносомия. При опухолях, расположенных в турецком седле, могут образоваться и патологические рефлексy. Умственная способность больных ограничена, у них мало инициативы, они не самостоятельны, легко поддаются чужому влиянию.

Лабораторные данные обычно не являются характерными. Усиливается выделение эндогенной мочевины и эндогенного креатина (Кинселл и сотр., 1948). Данные анализа электролитов сыворотки сходны с теми, которые были отмечены при акромегалии. Увеличивается содержание кальция и фосфора в сыворотке. Содержание фосфатазы не изменяется. Активная стадия заболевания характеризуется повышением уровня неорганического фосфора и соматотропного гормона в сыворотке. Эти два вещества связаны друг с другом в таком отношении, что и фосфор и соматотропный гормон действуют в одинаковом направлении на различные факторы. Под влиянием андрогенных и эстрогенных стероидов нормализуется уровень фосфора и соматотропного гормона в сыворотке. Обмен кальция, фосфора и натрия у гипофизарного гиганта, находящегося в стадии активного роста, обнаруживает положительный баланс. Уровень йода сыворотки повышается только при гиперфункции щитовидной железы. Соответственно часто наблюдающимся случаям сахарного диабета, уровень сахара крови повышен и понижена толерантность этих больных к углеводам (Грей, 1937). В стадии истощения, соответственно гипадрении, имеющейся при этом, пробы Катлера и Робинсона могут быть положительными. В отношении гонадотропного и тиреотропного гормонов и половых стероидов мы не нашли данных в литературе. Понижается выделение 17-кетостероидов (Харкстал, 1943). Основной обмен чаще всего повышен. Таблицы, составленные для нормы, здесь вводят нас в заблуждение, т. к. необычные размеры тела делают вопрос оценки экстраполяции весьма сомнительным. Картина крови, как правило, не отличается от нормы (Грей, 1937; Карриер и сотр., 1941).

Результаты эндометриальной биопсии изменяются в зависимости от стадии заболевания, но чаще всего обнаруживается картина эндометриальной гипоплазии. Цитологическая картина влагалища изменяется соответственно этому. При удовлетворительной сексуальной функции обнаруживается эстрогенное действие (Кинселл и сотр., 1948). Данные биопсии яичка тоже меня-



Рис. 80. Спорадический гигантский рост

Заболевание может проявляться в виде т. н. *стертых форм*. Люди ростом в 190—195 см считаются практически здоровыми. Высокий рост однако всегда связан с эозинофильной гиперфункцией передней доли, хотя бы и временной. Эти люди обычно являются неврастениками, обнаруживают гипохондрию и часто страдают от различных желудочно-кишечных недугов, связанных с общим висцероптозом.

Редко наблюдаются случаи *частичного гигантизма*, например, отдельные пальцы на ногах сильно развиты.

С точки зрения *дифференциальной диагностики* следует обратить внимание на следующие заболевания: примордиальный гигантизм, акромегалоидный гигантизм, гипогонадальный (евнухоидный) гигантизм и переходящий гигантизм у молодых.

Примордиальный гигантизм. Если было основание говорить о больных и здоровых карликах, то имеются такие же основания разделить гигантов на группу здоровых и больных. Примордиальных гигантов, по нашему нынешнему представлению, нельзя считать больными. Имеются расы, где средний рост населения достигает верхних границ нормы (около 190 см), т. е. говорить о каких-нибудь крайних вариантах не приходится. Эти люди являются вполне здоровыми (*гигантизм расового происхождения*). Вместо термина *примордиального гигантизма* в этих случаях правильнее

ются. Семенные каналцы могут быть вполне нормальными, но может наблюдаться их атрофия, гиалинизация с резким уменьшением числа сертолиевых клеток. Сперматогенез понижается. Клетки Лейдига могут отсутствовать или увеличиваться в количестве, но с патологически измененной структурой (Даунс, 1929).

Консилиум специалистов. Наиболее важным является *офтальмологическое* обследование больных. Обнаружение застойных сосков или характерного выпадения поля зрения являются решающими при постановке диагноза. Офтальмологическое исследование важно для нас еще при контроле лечения и с точки зрения прогноза заболевания. Подозрение на возможность опухоли является достаточным основанием для вызова *невропатолога*. Умственная заторможенность, различные нарушения психики требуют *осмотра* больных *психиатром*. Невропатолог обычно подскажет, если имеется необходимость *отонейрологического* исследования. Консилиум уролога может потребоваться, но нельзя не вызвать *гинеколога* с целью соответствующего обследования больных.

было бы говорить о *высоком росте (макросомии)*. Эти лица уже рождаются большими и растут быстрыми темпами до полового созревания (рис. 80).

Гипогонадальный или евнухоидный гигантизм. При этом заболевании первичным является гипогонадизм и, по сути дела, надо было бы говорить о сохраняющемся соматотропизме. Причина может скрываться в более выраженном эффекте соматотропного гормона в результате недостатка антагонистически действующих половых стероидов. Отличительные признаки: размеры нижней половины тела и расстояние растяжения рук сильно увеличены, с самого начала заболевания отмечаются выраженные гонадальная и генитальная гипофункции, аменоррея и импотенция. У этих больных не обнаруживаются акромегалоидные черты. При рентгеновском исследовании костей не видны экзостозы. Размеры турецкого седла являются нормальными, правда, у рано кастрированных вторичная гиперфункция передней доли может привести к увеличению седла. Выделение 17-кетостероидов и фолликулостимулирующего гормона при гипофизарном гипогонадизме понижается. При гипогонадизме больных, кастрированных в период полового созревания, выделение 17-кетостероидов является обычно нормальным, в то время как секреция фолликулостимулирующего гормона увеличивается.

Проходящий гигантизм. Некоторые формы преждевременного полового созревания сопровождаются гигантским ростом. Например предпубертатная форма кортикогенитального синдрома в начале заболевания может сопровождаться усиленным ростом костного скелета (дети Геркулесы). Усиленная секреция стероидов вызывает преждевременное окостенение эпифизов, что приводит к низкому росту.

А к р о м е г а л и я

В основе акромегалии лежит усиленная секреция соматотропного гормона, в результате чего увеличиваются размеры выступающих частей (акра) и мягких частей тела. Данное заболевание является также гиперсоматотропизмом, как в случаях гипофизарного гигантизма.

Заболевание было впервые описано *Мари* в 1886 году. Он объяснил возникновение заболевания понижением функции гипофиза. Через год *Минковски* (1887) правильно установил, что заболевание связано с гиперфункцией гипофиза. Установление эозинофильной гиперфункции связано с именами *Массалонго* (1892), *Бенда* (1900) и других. В последнее время удалось доказать существование повышенного уровня соматотропного гормона в крови у больных акромегалией (*Гемцель*, 1959). Акромегалия является одним из наиболее часто встречающихся заболеваний гипофиза.

Заболевание начинается чаще всего (50%) после 30 лет, но может начаться и раньше, в детском возрасте. Случай ювенильной акромегалии был описан *Петеньи* и *Янковичем* (1921). *Эткинсон* (1938) собрал случаи ювенильной акромегалии. Эти данные противоречат утверждениям, согласно которым до пубертатного возраста возникает гигантизм, после — акромегалия. Патомеханизм ювенильных форм акромегалии в настоящее время еще не выяснен.

Заболевание одинаково часто встречается у обоих полов.

Причины заболевания выяснены в части случаев. Обнаруживается эозинофильная аденома аденогипофиза (рис. 83г), которая усиленно секретирует соматотропный гормон, с одной стороны, и оказывает давление на окружающие образования, с другой стороны. Бывает иногда, что эозинофильная

аденома располагается не в турецком седле, а где-нибудь по направлению бывшего эмбрионального гипофизарного хода, т. е. либо в теле клиновидной кости, либо в эпифаринксе. Опухоль обычно обнаруживается уже невооруженным глазом, т. е. является макроопухолью, в противоположность базофильной аденоме, всегда являющейся микроопухолью.

В литературе имеется описание случая интраселлярно расположенной хромофобной опухоли при акромегалии. При оценке таких случаев надо быть осторожными, т. к. в одном контролируемом случае диагноз оказался ошибочным; на самом деле у больного была гипертрофическая остео-артропатия (псевдоакромегалия).

В значительной части случаев опухоль в гипофизе не обнаруживается. Патогистологическое исследование при этом обнаруживает эозинофильную гиперплазию передней доли. Предполагают, что в этих случаях первичное повреждение поражает гипоталамический центр соматотропной системы (*Кавадиас*, 1947), т. е. в противоположность первичной, на почве опухоли, гипофизарной акромегалии, речь идет о церебропитуитарных формах акромегалии. Могут быть самые разнообразные причины акромегалии негипофизарного происхождения. Среди них на первом месте стоят опухоли гипоталамуса, оказывающие давление на определенные области гипоталамуса и освобождающие эозинофильные клетки из-под торможения. Воспалительные процессы, происходящие в промежуточном мозгу, тоже могут быть причинами возникновения акромегалии. Отдельные авторы придают значение инфекциям, восходящим из синуситов, другие отводят роль лютеическому поражению. В литературе упоминаются случаи, связанные с травматическими повреждениями. В случае *Гиллена* и сотрудников, акромегалия началась спустя 8 месяцев после удаления пули, попавшей в затылочную область. В случае, упомянутом *Франком*, акромегалия возникла после удаления костного осколка из носа. *Керер* (1937) придает значение психо-ментальным факторам. Роль наследственности кажется бесспорной: акромегалия повторяется из поколения в поколение. Кроме этого, в семье больных акромегалией чаще наблюдаются случаи гипофизарных заболеваний.

Патомеханизм в настоящее время до определенной степени считается раскрытым. Благодаря усиленной продукции соматотропного гормона наблюдаются процессы костеобразования в области эпифизов вследствие возобновления процессов энхондрального окостенения и выраженной пролиферации хряща. С другой стороны, процессы периостального окостенения вызывают утолщение костей в поперечном направлении. В результате азотонаболического действия соматотропного гормона увеличиваются все мягкие части тела. Увеличенная потребность организма в азоте сказывается в первую очередь на соединительнотканной основе костей, т. к. организм отнимает отсюда азот, в результате чего одновременно с утолщением костей местами обнаруживаются участки остеопороза. Относительно энзиматических процессов нам еще ничего не известно.

Не подлежит сомнению действие соматотропного гормона на углеводный обмен: 30—35% больных акромегалией страдают сахарным диабетом.

Часть акромегалических симптомов связана с давлением, оказанным опухолью на окружающие ткани.

Действие соматотропного гормона регулируется конституциональными и наследственными факторами. *Путнему* и сотрудникам (1929) удалось вызвать акромегалию в эксперименте на животных.

1. Эозинофи
седло в вид
органичения
клетками: в
ные клетки
дующей со
жение выде
белков. Уси
аппарата вл
ленная сек
5. Усиленн
время, кот
базофильны
нирование
вирилизаци

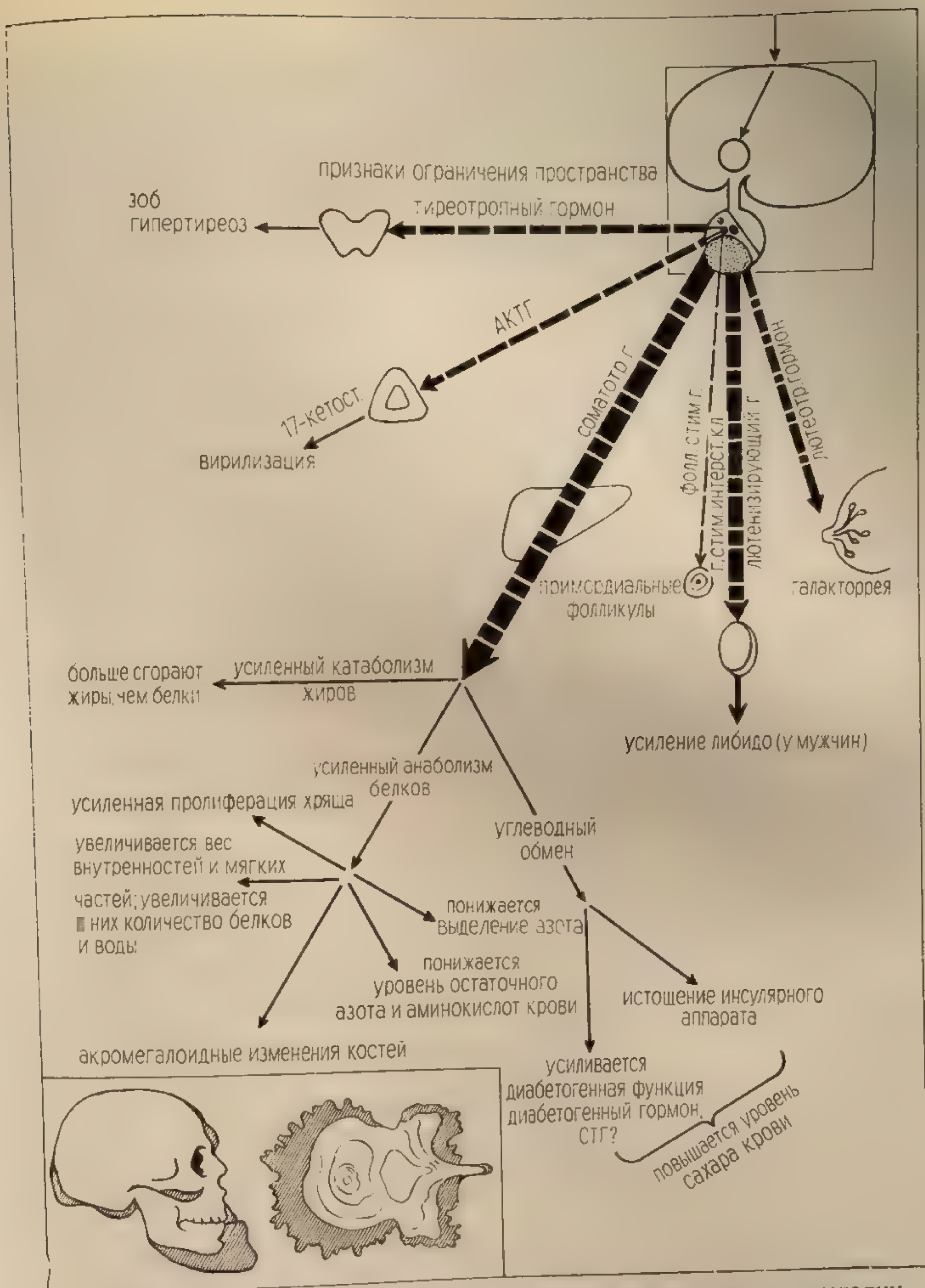


Рис. 81. Схематическое изображение патомеханизма при акромегалии

1. Эозинофильная аденома аденогипофиза, как правило, является макроопухолью. Она расширяет седло в виде шара, потом, выходя за пределы турецкого седла, вызывает признаки внутричерепного ограничения пространства. 2. Усиленно продуцируются все гормоны, выработанные эозинофильными клетками: в том числе соматотропный, лютеинизирующий (гормон, стимулирующий интерстициальные клетки) и лютеотропный гормоны. 3. Преобладающее количество признаков связано с гиперпродукцией соматотропного гормона. Проплиферация хрящей, увеличение объема мягких частей, понижение выделения азота и пониженный уровень остаточного азота связаны с повышенным анаболизмом белков. Усиленно расщепляются жиры. Усиление диабетогенной функции и истощение инсулярного аппарата влечет за собой повышение уровня сахара крови и возникновение сахарного диабета. 4. Усиленная секреция гормона, стимулирующего интерстициальные клетки, вначале усиливает либидо. 5. Усиленная секреция лютеотропного гормона может причинять галакторрею и у мужчин. 6. В то время, когда опухоль еще не достигает определенной величины, она может стимулировать функцию базофильных клеток. На почве усиленной секреции тиреотропного гормона часто наблюдается возникновение зоба. Вначале усиленная выработка АКТГ может привести к возникновению признаков вирилизации, и усиленная секреция фолликулостимулирующего гормона может стать причиной расстройств менструации.

Известно несколько *клинических форм* заболевания, отличающихся друг от друга главным образом по клиническому течению. Острые или злокачественные формы заканчиваются смертью через 3—4 года от начала заболевания. В этих случаях, как правило, обнаруживаются злокачественные эозинофильные опухоли. Хронические формы могут длиться 10—15 лет. Большинство случаев заболевания входит в эту группу.

Жалобы больных. В этом отношении с уверенностью можем положиться на монографию английского врача *Марка* (1912), где он приводит симптомы, которые он наблюдал на самом себе. Больные чувствуют неопределенные, тянущие боли в области скуловой кости и лба, отличающиеся от головных болей (боли, связанные с фациализмом), наступающих в более поздней стадии болезни. В активной стадии заболевания головные боли почти ничем не устраняются. Одни больные уже в начале заболевания жалуются на утомляемость, сонливость, другие — на бессонницу. Они часто жалуются на чувство ползания мурашек на руках и ногах, иногда на жгучие боли в конечностях. Головокружение является одной из наиболее рано появляющихся жалоб. В связи с увеличением опухоли могут возникнуть жалобы на расстройство зрения, светобоязнь, диплопию (паралич глазодвигательного нерва), потерю чувства обоняния, ухудшение слуха, на появление шума в ушах. Если больные жалуются на насморк с выделением «жидкого отделяемого», всегда надо думать о возможности выделения спинномозговой жидкости (в этом случае опухоль разрушила пазуху основной кости). Этот симптом является редким и поздним.

Жалобы на изменение внешности возникают позднее. Постоянно увеличиваются размеры перчаток, обуви и головного убора. В отношении обуви жалобы сводятся не к тому, что больные должны покупать обувь больших размеров, а к тому, что они не могут купить нужных размеров, т. к. ноги увеличиваются главным образом в поперечном размере. Появление грубых черт лица обнаруживается близкими больными. Позже больные могут жаловаться на затрудненность жевания (*Вольф*, 1936).

Большая часть жалоб связана с половой функцией (*Хендерсон*, 1931; *Клэппнер*, 1939). У мужчин сначала может наблюдаться временное усиление либидо, но за этим очень быстро следует понижение его, переходящее в полную импотенцию. Женщины рано отмечают нарушения менструального цикла, что скоро заканчивается прекращением месячных (иногда может наступать беременность: *Джексон*, 1943; *Харкстал* и сотр., 1944). У мужчин нередко наблюдается галакторрея (*Давидовф*, 1926; *Давидовф* и сотр., 1927; *Стифенс*, 1939).

Часто имеются жалобы на резко повышенный аппетит, жажду и запоры. Большинство больных жалуется на «ревматические» боли в суставах, в более тяжелых случаях они не могут ходить. Неподвижность грудной клетки и повреждение сердечной мускулатуры приводят к одышке, сердцебиению и позже к отеку ног.

Физикальное обследование. Акромегалия обнаруживается при первом осмотре больных; больные очень похожи друг на друга. Выражение их лица несколько напоминает человекообразных обезьян. Голова и особенно окружность головы значительно увеличивается. Орбитальная часть лобной кости выступает вперед, скуловая кость расширяется и искривляется. Чрезвычайно характерным является увеличение восходящей части нижней челюсти. Этим именно и объясняется овальная форма головы больных акромегалией.

Рис. 82. Развитие акромегалии



Угол между горизонтальной и восходящей частями нижней челюсти может расширяться с нормальных 90° до 130° . В результате чего возникает прогнатия и нижний и верхний ряд зубов не покрывают друг друга. В этом и кроется причина затрудненного жевания этих больных. К характерным особенностям лица относится выраженное углубление височных ям. Хорошо видны и отчетливо пальпируются затылочное возвышение и удлиненные сосцевидные отростки.

Другая характеристика лица определяется увеличением и утолщением носа (рис. 82, 83а, б). В этом участвует, помимо увеличения костных и хрящевых составных частей носа, утолщение кожи. Часто наблюдается т. н. дряблая кожа, особенно в области затылка, где можно наблюдать образование кожных складок (*cutis verticis gyrata*). Уши могут быть очень большими. Язык тоже увеличивается, иногда еле помещается в полости рта. Сосочки языка гипертрофированы. Между зубами наблюдаются выраженные щели; часто отмечается кариозное поражение зубов (рис. 83в).

Глаза кажутся глубоко сидячими из-за выступающих вперед надбровных дуг. Иногда можно обнаружить экзофтальм (Вейдлер, 1916), который может вызвать следующие причины: сужение глазницы, увеличение глазного яблока и застойные явления в пещеристых пазухах.

В результате гипертрофии гортани и голосовых связок голос становится ниже.

Высота тела обычно нормальная, но если заболевание началось во время полового созревания, то больные могут быть высокого роста. Часто у этих больных имеется кифоз, что может уменьшить настоящую длину тела.

Конечности, по сравнению с телом, развиваются пропорционально. Кисти, по сравнению с руками, кажутся очень большими, т. е. непропорциональность отмечается большей частью со стороны отдельных частей конечностей. Область суставов расширяется. Чаше бывает, что руки и ноги увеличиваются больше в поперечном, чем в продольном размере. Руки выглядят как лапы, и в результате утолщения пальцев кажутся короткими; концы пальцев закруглены. Подобные изменения наблюдаются со стороны нижних конечностей. Часто отмечается плоскостопие. Расстояние растяжения рук не больше, чем в норме.

На короткой, толстой шее часто виден зоб.

Грудная клетка увеличивается, особенно ее продольный и передне-задний размеры. В результате сдавленности боковых частей грудной клетки, грудная кость очень часто выдается вперед. В 80% случаев обнаруживается кифоз или кифосколиоз со стороны нижней шейной и верхней грудной части позвоночника. Межреберное пространство расширяется, ключица выступает вперед.

Суставы сильно нагружены перечисленными изменениями статики костной системы. Кроме этого, т. к. усиленная продукция соматотропного гормона сказывается в первую очередь на хрящах, вполне понятно, что суставы принимают деятельное участие в акромегалических процессах. Область суставов деформируется. Вследствие рыхлости суставных связок нетрудно перегибать суставы. Часто наблюдаются *cubitus valgus* и *genu valgum*.

Со стороны кожи и ее придатков кроме утолщения обнаруживаются следующие изменения. Поры расширены. Благодаря гипертрофии потовых желез больные сильно потеют, отсюда характерный запах больных. Вследствие гипертрофии сальных желез поры легко закупориваются, что приво-

дит к возникновению фолликулитов, акнэ и сальных пробок. Часто увеличивается количество пигмента в коже. Иногда видны витилиго (*Пархон и сотр.*, 1941; *Монние и сотр.*, 1944). Часто обнаруживаются mollusci rep-dulum, липомы и нейрофиброматозы (*Лакхит*, 1951; *Алслев*, 1951).

Сонди, Кенеди и Мишкольци (1925) открыли плюригландулярное заболевание, где одновременно с нейрофиброматозом наблюдались признаки гипофизарного и тиреогенного происхождения.

Волосы растут более пышно, они грубые и обычно темные. У женщин нередко отмечается гирсутизм и лобок по мужскому типу. Все это указывает на участие в патологическом процессе коры надпочечников, несмотря на то, что, как подтверждают эксперименты *Снау* (1935) и сотрудников, гипофиз играет непосредственную роль в росте волос. Все медленно развивающиеся случаи акромегалии, где отмечается выраженный рост грубых волос, бороды и усов, по нашему мнению, представляют собой случаи, смежные с синдромом Морганьи.

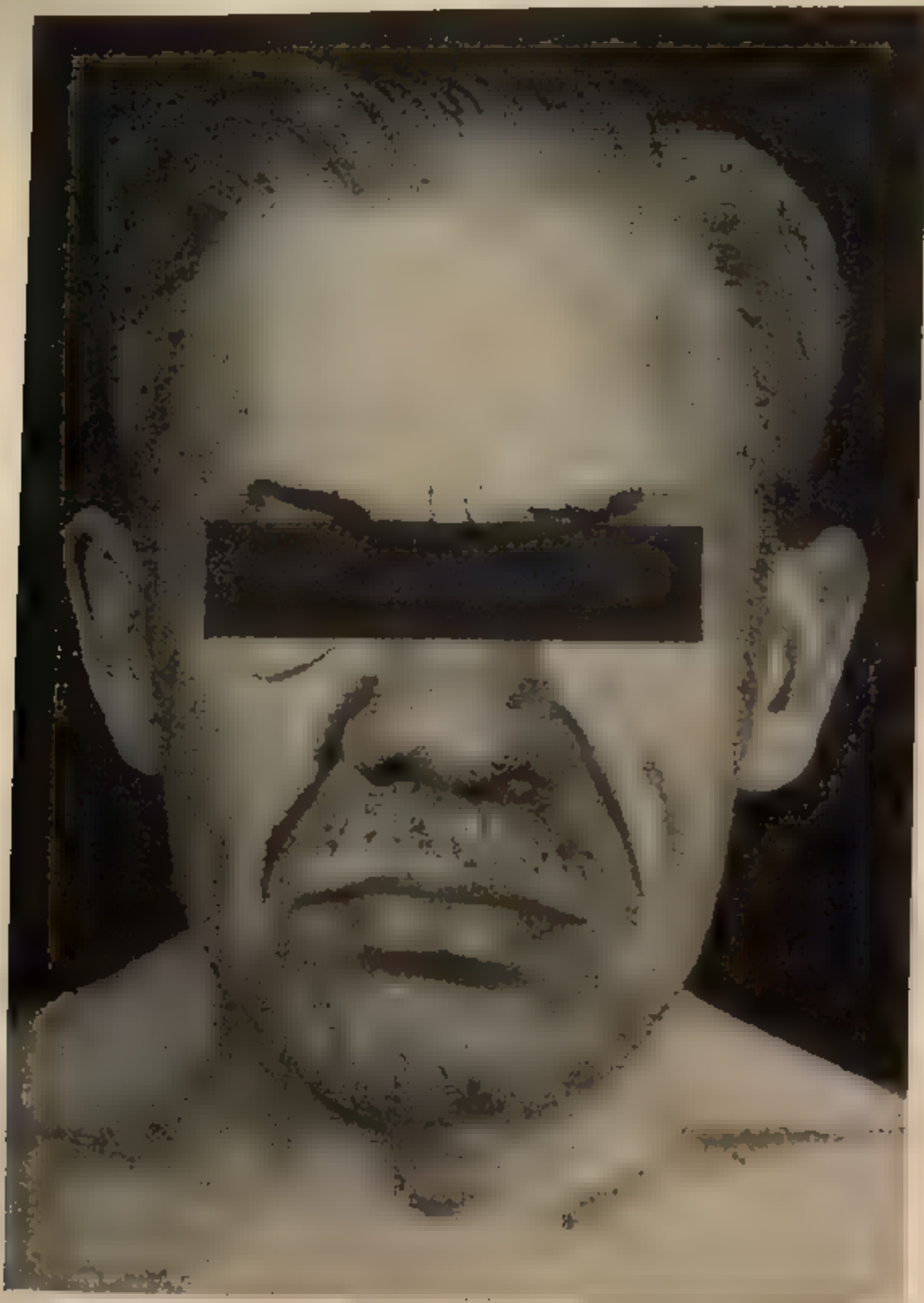
Половой член, клитор и срамные губы значительно увеличиваются. Это еще не значит, что у больного имеется гипергонадизм; они могут быть проявлениями общей макросомии.

Галакторрею мужчин отмечали многие авторы (*Рот*, 1918; *Давыдов*, 1926; *Стифенс*, 1939). Лактация может быть и у небеременных женщин (*Харкстал и сотр.*, 1944).

Методом *выстукивания* и *выслушивания* можно обнаружить некоторые изменения органов грудной клетки. Границы сердца увеличены обычно во все стороны. Это может быть связано со следующими причинами: общей спланхномегалией, повышением кровяного давления, чем страдает большинство больных (*Перми*, 1935), и склеротическими изменениями интимы больших сосудов, причиняющими преждевременное истощение гипертрофированной сердечной мышцы. Часто наблюдаются тромбофлебиты. Над легкими выслушиваются сухие хрипы, связанные с бронхитом. В далеко зашедшей стадии встречаются бронхопневмонии. Деформация, неподвижность грудной клетки и плохая вентиляция вследствие кифосколиозов благоприятствуют возникновению воспаления легких. У больных акромегалией часто наблюдается туберкулез, поэтому надо тщательно искать физикальные данные туберкулезного поражения.

Печень прощупывается, будучи увеличенной на почве спланхномегалии. Надо знать, однако, что увеличение печени может быть связано также и с другими причинами, например застойными явлениями или сахарным диабетом (*Гоггешалл и сотр.*, 1940; *Гольдберг и сотр.*, 1942). Иногда пальпируются почки и селезенка. Яички могут атрофироваться в поздней стадии заболевания.

Рентгеновское исследование необходимо для целей оценки изменений турецкого седла, костей и суставов. Кости черепа утолщены, их поверхность неравномерная, на них обнаруживаются экзостозы. Особенно сильно утолщается лобная кость. Затылочное возвышение сильно выдается вперед и щается лобная кость. Затылочное возвышение сильно выдается вперед. Пневматизированное большое затылочное отверстие тоже отодвигается вперед. Пневматизированные полости височной кости расширяются и перемещение скуловой кости, вместе взятые, могут вызвать настолько резкое сужение слухового прохода, что больные теряют слух. Усиленная пневматизация костей черепа возникает потому, что кости отчасти всасываются с внутренней поверхности и одновременно с этим идут процессы костеобразования с внешней стороны. Остео-



а

Рис. 83. Акромегалия



б

поротические и остеолитические процессы могут переплетаться с остеосклерозом и в других костях. Околоносовые пазухи сильно увеличиваются, особенно в лобной кости.

В 80—90% случаев турецкое седло расширяется в виде шара: увеличиваются поперечный размер и глубина седла, в то время как вход суживается (рис. 19). Контуры седла нормальны и нет изменений со стороны костной структуры, за исключением невыраженной атрофии. Бугорок, будучи подточенным, может казаться увеличенным назад (акромегалический клюв — *bec acromégaliqne*). Дно турецкого седла иногда становится неравномерным из-за разрастания кости. Дно седла иногда имеет двойные контуры (Эрдейи, 1928). Часто наблюдается несимметричность седла. Большая опухоль может разрушать пазуху основной кости и появляться в носоглотке.

Тяжелые изменения наблюдаются со стороны трубчатых костей: утолщаются эпифизы и бугристость в местах прикрепления сухожилий, выдаются сосудистые борозды и видны экзостозы. На рентгене хорошо видно перемещение процессов рассасывания костей и костеобразования. Пястные и плюсные кости и эпифизарные концы пальцевых фаланг одновременно обнаруживают явления гипостоза и остеопороза наряду с гиперостотическими

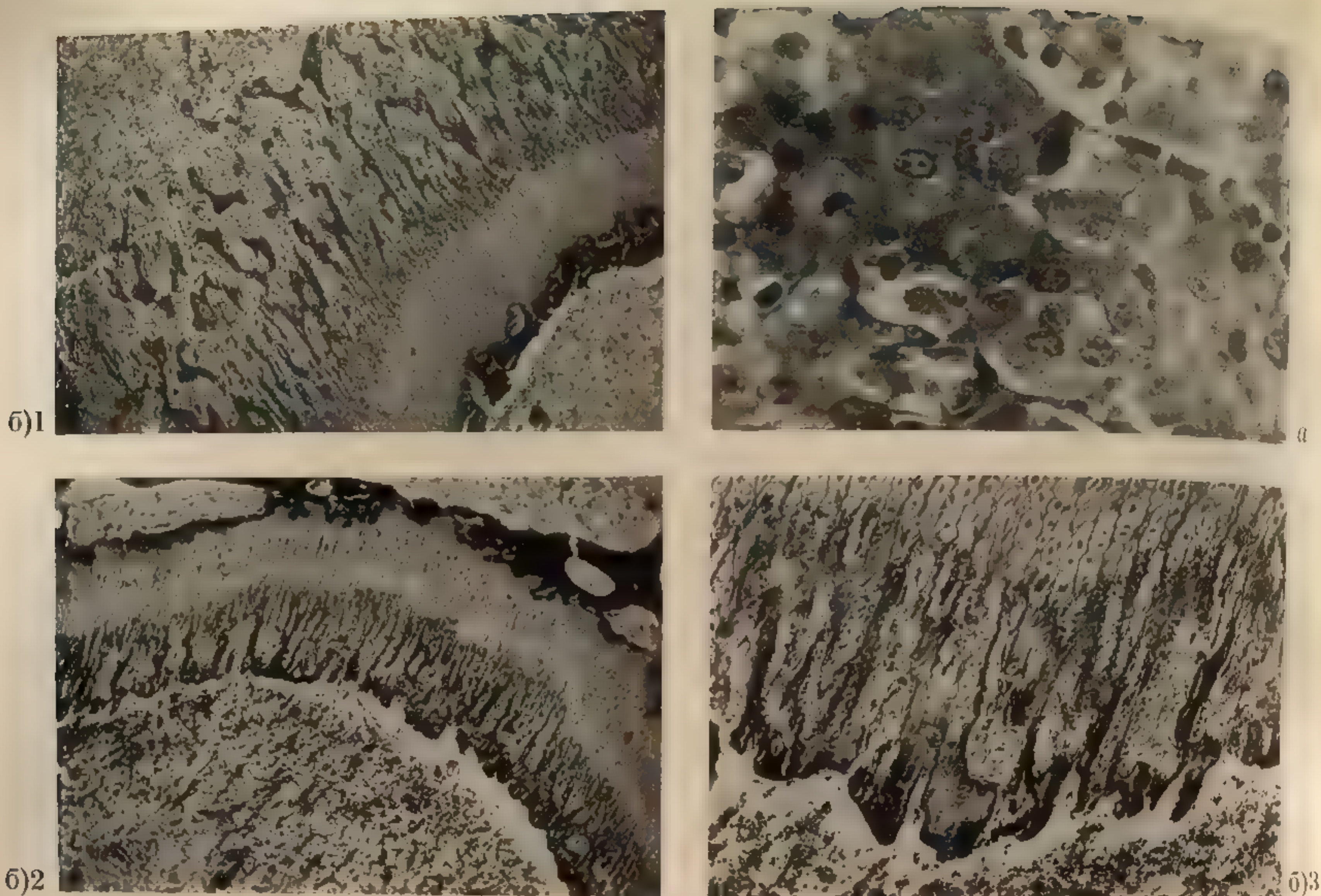


Рис. 84. Изменения, вызванные введением витамина B_1

а) эозинофильная гиперфункция: б)1 — на микрофотограмме виден эпифиз нормальной инфантильной крысы, б)2 и 3 — нарушение процессов окостенения ■ эксперименте на животных

зованием структуры на суставных концах костей. В суставных концах костей отмечается утолщение костных трабекул, которые, отдаваясь друг от друга, повторяют картину остеопороза. Диафизы костей узки и уплотнены. Эти суставные изменения, как отдельные акромегалические формы заболеваний суставов, отличаются от суставных изменений при ревматоидном артрите или остеоартритах. Сходные суставные изменения были получены в эксперименте на животных введением витамина B_1 , стимулирующего функцию эозинофильных клеток (Юлес и Винклер, 1946; рис. 84).

Размеры желудка могут быть удвоенными. Длина и диаметр просвета кишечника тоже увеличиваются. Некоторые авторы считали, что между длиной кишечника и величиной гипофиза имеется тесная корреляция (Риддл и сотр., 1928).

Электрокардиограмма может быть нормальной, но нередко встречается нарушение внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS, образование узлов) (Кюрвиль и сотр., 1938; Хейтманчик и сотр., 1951). Температура тела часто субнормальная. Температура конечностей, вследствие их усиленного кровоснабжения, может быть слегка повышенной.

Половая деятельность характеризуется гипогонадизмом (Хендерсон, 1931; Клёппнер, 1939). Гипоменоррея у женщин скоро сменяется аменорреей и стерильностью. В виде исключения может наступить беременность (Джесксон, 1943). У мужчин, если в начале заболевания и было отмечено повышение



Рис. 85. Болезнь Симмондса, возникшая на почве хирургического вмешательства по поводу акромегалии

сексуальности, то
имитация. В слу
возможна, что забл
Удовлетворите
ются удовлетворен
поддающимися и э
такая только депр
материально-депр
реально встречаю
Лабораторные
(20-30%), обнаруж
вины, крестина и
Кинселл и сотр., 19
ние кальция и фо
рчанг и сотр., 191
сотр., 1945). Усили
только в случаях,

Уровень кальци
жением при актив
лению (Бауэр и сот
повышается в актив
и сотр., 1948; Харк
мальным. Повышае
жение холестерина
основном обмене (С
крови в случаях, о

В части случаев
водам, соответстве
ной кривой (Мар
1926; Дивьялов и
и сотр., 1940; Лоцн
резистентность к

В далеко зашедш
может беспорядоч
Потребность инсу
буквально в тече
минологии Лихт
креатогенный ди
повышается (Шр

Данные клир
жения клубочко
Тирин (Гершбер
несхарным диабе
полтурии могут
водой выделения
эпигического обмена
задает давлении
В большей
Харкстал и сот

сексуальности, то скоро наблюдается снижение потенции, переходящее в импотенцию. В случаях, где имеется усиленная половая деятельность, вполне возможно, что заболевание начинается в гипоталамических центрах.

Умственная деятельность и память больных в начале заболевания являются удовлетворительными. Больные характеризуются раздражительностью, подавленностью и ворчливым настроением. У этих больных были отмечены галлюцинации и эксгибиционизм. Психозы чаще всего появляются в виде маниакально-депрессивной формы. Сейлер (1953) наблюдал семью, где попеременно встречались больные акромегалией и шизофренией.

Лабораторные данные. В моче, соответственно случаям сахарного диабета (20—30%), обнаруживается сахар. Усиливается выделение эндогенной мочевины, креатина и креатинина (Шиттенхельм и сотр., 1935; Шрир, 1937; Кинселл и сотр., 1948). В активной стадии заболевания усиливается выделение кальция и фосфора (Тауск и сотр., 1889; Обердёрфер, 1908; Медигречану и сотр., 1911; Бергхейм и сотр., 1914; Бауэр и сотр., 1941; Вейн и сотр., 1945). Усиливается выделение хлора. Выделение йода усиливается только в случаях, осложненных гипертиреозом.

Уровень кальция в сыворотке является либо нормальным, либо пониженным при активной стадии заболевания, соответственно усиленному выделению (Бауэр и сотр., 1941; Вейн и сотр., 1945). Уровень фосфора сыворотки повышается в активной стадии заболевания (Гольдберг и сотр., 1942; Кинселл и сотр., 1948; Харкстал и сотр., 1949). Содержание фосфатазы является нормальным. Повышается уровень креатина сыворотки (Кумингс, 1944). Содержание холестерина крови может быть нормальным, даже при пониженном основном обмене (Старр и сотр., 1941). Возрастает количество йодопротеинов крови в случаях, осложненных гипертиреозом (Перкин и сотр., 1940).

В части случаев наблюдается пониженная толерантность больных к углеводам, соответственно наличию сахарного диабета или диабетической сахарной кривой (Мари, 1886; Блум и сотр., 1923; Джон, 1925; 1926; Хетцель, 1926; Давыдов и сотр., 1927; Мёлиг, 1939; Вейнштейн, 1939; Гоггешалл и сотр., 1940; Лоцнер и сотр., 1941; Гольдберг и сотр., 1942). Часто отмечается резистентность к инсулину (Давыдов и сотр., 1927; Старр и сотр., 1941). В далеко зашедших стадиях заболевания чувствительность к инсулину может беспорядочно и беспричинно сменяться резистентностью к инсулину. Потребность инсулина может резко понижаться или вдвое увеличиваться, буквально в течение нескольких часов. Эта «буря обмена веществ», по терминологии Лихтвица, отражает переход «гипофизарного» диабета в «панкреатогенный диабет» (стадия собаки Хуссея). Толерантность к креатину повышается (Шрир, 1937; Кумингс, 1944).

Данные клиренса находятся на верхней границе нормы. Кроме увеличения клубочковой фильтрации, было описано увеличение T_{mg} , $T_{m_{SO_4}}$, $T_{m_{ран}}$ (Гершберг и сотр., 1957). Расстройство водного обмена выражается несахарным диабетом, возникшим в более поздней стадии болезни, где периоды полиурии могут чередоваться с периодами олигурии. При пробе с нагрузкой водой выделение мочи совершается иногда в нескольких фазах. Расстройство водного обмена обуславливается, однако, не самой акромегалией, т. е. патологической работой передней доли, а тем, что опухоль рано или поздно оказывает давление на заднюю долю или на гипоталамус.

В большей части случаев основной обмен повышается (Йетер, 1928; Харкстал и сотр., 1944). В определенной части случаев причиной повышения



а



б

Рис. 86а, б. Та же самая больная, что на рис. 85. Развитие акромегалии:

а) больная в возрасте 19 лет, б) в возрасте 25 лет

основного обмена является гипертиреоз. Нельзя игнорировать факт, что основной обмен у больных акромегалией не всегда дает достоверные данные при определении по высоте и весу тела. Если с повышением основного обмена одновременно имеется нормальный пульс, тогда об этом надо вспомнить. Правда, дисэнцефальный гипертиреоз характеризуется именно такой диссоциацией «центральных» и «периферических» признаков, связанных с соматотропными и тиреотропными гормонами. Поглощение радиоактивного йода является нормальным. Данные относительно специфически-динамического действия белков противоречивы; по мнению Фултона и сотрудников (1932), оно является нормальным, Маркс (1927) считает его повышенным даже в том случае, если исходная величина сама по себе была повышена.

Изменений картины крови не наблюдается. В конечной стадии заболевания у больных отмечается анемия. Может встречаться моноцитоз с резко выраженной эозинофилией.

Данные определения гормонального уровня. Содержание фолликулостимулирующего гормона понижается как в крови, так и в моче (Маргитаи-Бехт и Миклош, 1931; Маргитаи-Бехт, 1935; Клинефелтер и сотр., 1943;



в



г

Рис. 86в, г. Та же самая, больная, что и на рис. 85. Развитие акромегалии

в) в возрасте 32 лет г) спустя несколько месяцев. Операция была произведена в возрасте 35 лет

Джанк и сотр., 1947). Маргитаи-Бехт (1935) доказал усиленную секрецию лютеинизирующего гормона при акромегалии. Выделение эстрогенов меняется в зависимости от того, проявляется ли базофильная функция свободно или она является заторможенной. Секреция 17-кетостероидов либо нормальная, либо пониженная (Фрейзер и сотр., 1941; Веннинг и сотр., 1947; Кинселл и сотр., 1948). При изучении 14 случаев Эскампилла (1949) обнаружил противоположные данные. Секреция 11-оксистероидов может быть слегка повышенной (Веннинг и сотр., 1947). Секреция тиреотропного гормона усиливается (Феллингер, 1936).

Консилиум специалистов. Всегда необходимо офтальмологическое исследование. Опухоль, выходящая за пределы турецкого седла, большей частью вызывает битемпоральную гемианопсию. Повторное исследование поля зрения дает нам сведения относительно интенсивности и направления роста опухоли, что является очень важным с точки зрения установления застойности заболевания. Исследование глазного дна может выявить застойные соски (отражает экстраселлярный рост опухоли). С целью контроля экзотальма нам тоже может понадобиться помощь офтальмолога. Частые изъяз-



Рис. 86а, б. Та же самая больная, что на рис. 85. Развитие акромегалии:
а) больная в возрасте 19 лет, б) ■ в возрасте 25 лет

основного обмена является гипертиреоз. Нельзя игнорировать факт, что основной обмен у больных акромегалией не всегда дает достоверные данные при определении по высоте и весу тела. Если с повышением основного обмена одновременно имеется нормальный пульс, тогда об этом надо вспомнить. Правда, диэнцефальный гипертиреоз характеризуется именно такой диссоциацией «центральных» и «периферических» признаков, связанных с соматотропными и тиреотропными гормонами. Поглощение радиоактивного йода является нормальным. Данные относительно специфически-динамического действия белков противоречивы; по мнению *Фултона* и сотрудников (1932), оно является нормальным, *Маркс* (1927) считает его повышенным даже в том случае, если исходная величина сама по себе была повышена.

Изменений картины крови не наблюдается. В конечной стадии заболевания у больных отмечается анемия. Может встречаться моноцитоз с резко выраженной эозинофилией.

Данные определения гормонального уровня. Содержание фолликулостимулирующего гормона понижается как в крови, так и в моче (Маргитаи-Бехт и Миклош, 1931; Маргитаи-Бехт, 1935; Клинефелтер и сотр., 1943;



Рис. 86в, г. Та же самая, больная, что и на рис. 85. Развитие акромегалии
в) ■ возрасте 32 лет г) спустя несколько месяцев. Операция была произведена в возрасте 35 лет

Джанк и сотр., 1947). Маргитаи-Бехт (1935) доказал усиленную секрецию лютеинизирующего гормона при акромегалии. Выделение эстрогенов меняется в зависимости от того, проявляется ли базофильная функция свободно или она является заторможенной. Секреция 17-кетостероидов либо нормальная, либо пониженная (Фрейзер и сотр., 1941; Веннинг и сотр., 1947; Кинселл и сотр., 1948). При изучении 14 случаев Эскамила (1949) обнаружил противоположные данные. Секреция 11-оксистероидов может быть слегка повышенной (Веннинг и сотр., 1947). Секреция тиреотропного гормона усиливается (Феллингер, 1936).

Консилиум специалистов. Всегда необходимо офтальмологическое исследование. Опухоль, выходящая за пределы турецкого седла, большей частью вызывает битемпоральную гемианопсию. Повторное исследование поля зрения дает нам сведения относительно интенсивности и направления роста опухоли, что является очень важным с точки зрения установления активности заболевания. Исследование глазного дна может выявить застойные соски (отражает экстраселлярный рост опухоли). С целью контроля экзофтальма нам тоже может понадобиться помощь офтальмолога. Частые изъяз-

вления роговицы требуют лечения, проводимого специалистом. Глаукома встречается чаще, чем при других заболеваниях. Ослабление слуха, глухота и расстройство чувства обоняния требуют содействия *отоларинголога*. Течение спинномозговой жидкости из носа, частые воспаления околоносовых пазух тоже требуют помощи ларинголога. Подозрение на опухоль, неврологические симптомы, вызванные опухолью, и психиатрические проявления заболевания делают необходимым вызов *нейропсихиатра*. По поводу менструальных расстройств больные скорее обращаются к *гинекологу*, чем к терапевту.

Известны *неполные формы акромегалии*. Не решен еще вопрос, можно ли считать т. н. акромегалоидную конституцию стертой формой акромегалии.

При нормальных физиологических условиях имеются периоды, когда временно усиливается секреция соматотропного гормона. В этих случаях мы говорим об *эпизодах акромегалии*. Такими эпизодами являются пубертатный период обоих полов, далее беременность и климактерический период. В пубертатном возрасте часто наблюдается, что мягкие черты лица ребенка начинают грубеть, увеличиваются нос, уши, руки, ноги. Напуганных родителей надо успокоить, что здесь речь идет о временных изменениях. Таким же является прогноз при акромегалии беременных. Грубоватость лица сравнительно рано может выдавать беременность. После родов она быстро исчезает, но снова появляется при следующей беременности. В литературе имеется один случай перехода акромегалии беременных в настоящую акромегалию. Третий период акромегалических эпизодов совпадает с климаксом. По нашему мнению, климакс является периодом не столько акромегалическим, сколько эозинофильным плюс базофильным. В соответствии с этим, ■ климактерический период чаще возникает синдром Морганьи.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а а к р о м е г а л и и

При дифференциальной диагностике акромегалии принимаются во внимание следующие заболевания: 1. В начале заболевания все болезненные состояния, сопровождающиеся аменореей, понижением либидо и импотенцией. 2. Заболевание должно дифференцироваться от гигантизма. Отличие от гипофизарного гигантизма, сопровождающего акромегалию, имеет скорее прогностическое значение, чем лечебное, т. к. лечебные мероприятия являются одинаковыми в обоих случаях. 3. Отличие от инактивированных случаев акромегалии имеет теоретическое значение. Очень редко имеются такие интраселлярные опухоли, которые в одинаковой мере содержат хромофобные и хромофильные части. Последние могут быть подавлены первыми, и в этих случаях акромегалия «угасает» (Бейли и сотр., 1928; Кушинг, 1933). 4. Иногда необходимо провести дифференциальную диагностику в отношении некоторых *костно-суставных заболеваний*, в том числе «*ostéoarthropathie hypertrophiante pneumique*» (*гипертрофической легочной остеоартропатии*), *leontiasis ossea*, болезни Крузона, синдрома Марфана, болезни Педжета, *изолированных гипертрофий костей и гипертрофических артритов*. 5. Надо еще отличать «акромегалоидов», которые на самом деле не являются больными.

1. *Отличие от различных форм гипогонадизма* имеет значение только в начальной стадии заболевания. Отличительные признаки см. в соответствующих главах.

2. *Акромегалический гигантизм* начинается в пубертатном возрасте. От неосложненной акромегалии эти больные отличаются гигантским ростом, в то время как от гигантизма они отличаются тем, что рост у них не «чрезмерный».

3. При *инактивной акромегалии* отмечается увеличение объема турецкого седла. Эта форма характеризуется еще тем, что акромегалические черты менее выражены и в клинической картине доминируют признаки гипопитуитаризма.

4. *Различные заболевания костей и суставов.* Трудно спутать акромегалию с *гипертрофической легочной остеоартропатией*.

При *leontiasis ossea* размеры седла нормальны. Рентгеновская картина костей является характерной. Со стороны конечностей нет изменений. Не увеличиваются мягкие части.

Болезнь Крузона, dysostosis cranio-facialis, является врожденным заболеванием. При этом заболевании наблюдается т. н. башенный или ладьеобразный череп. Косой разрез глаз. Расстояние между внутренними углами глаз заметно увеличено (гипертелоризм). Нередки нистагм, прогрессирующая атрофия зрительного нерва, ухудшение обоняния и слабоумие.

Синдром Марфана (арахнодактилия) характеризуется очень длинными, тонкими, слегка скрученными пальцами (пальцы паука), частыми вывихами суставов вследствие их большой подвижности, врожденных пороков сердца и *luxatio lentis congenita*. Часто отмечается выраженный кифосколиоз. Никогда не гипертрофируются мягкие части.

При *болезни Педжета* лицевая часть черепа является сравнительно маленькой и главным образом несимметричной, увеличивается мозговая часть черепа. Утолщаются длинные трубчатые кости, но утолщение большей частью сказывается только на их проксимальных и средних частях. Ноги кривые. На рентгене обнаруживаются участки просветления гипертрофированных костей. Турецкое седло является нормальным.

5. При *акромегалоидной конституции* главным образом встречается прогнатия. Нос не увеличивается. Руки и ноги обычно увеличены, но после пубертатного периода никакой прогрессии не отмечается. Размеры турецкого седла нормальные.

Ранние формы заболеваний, сопровождаемых базофильной гиперфункцией

Базофилизм, наступающий в период полового созревания

(Базофилизм до полового созревания, кушингизм до полового созревания)

В литературе имеются указания только в отношении акромегалических эпизодов. Но в жизни имеются не только акромегалические эпизоды, а могут встречаться также *базофильные эпизоды*. В период полового созревания наиболее выраженную гиперфункцию проявляют базофильные клетки. В результате их гиперфункции и наступает половое созревание. Базофильные клетки сецернируют не только гонадотропный гормон (фолликулостимулирующий гормон), но и адренокортикотропный и тиреотропный гормоны. В результате этого, например, часто возникают гипертиреозы и зоб во время пубертатного периода. Уже отмечалось, что нельзя изолированно ни раздражать, ни возбуждать отдельные функции аденогипофиза. Таким образом, вполне понятно, что базофильная гиперфункция пубертатного возраста не ограничи-

вается выработкой только фолликулостимулирующего и тиреотропного гормонов. Естественно, что АКТГ также выделяется усиленно. Подтверждают ли клинические данные такое предположение?

Больше 10 лет мы уже наблюдаем, что в пубертатном возрасте, когда формы девочек начинают округляться, очень часто отмечается появление многочисленных свежих, ярко-красных с синим оттенком полосок в ягодичной области, по внутренней поверхности бедер и на грудных железах. Появление этих полосок не объясняется умеренным отложением жиров, имеющем место в этом возрасте. Мы обратили внимание как раз на то, что эти атрофические полоски могут появиться у девочек без ожирения (рис. 87). Подчеркиваем, что полоски появляются не только у девочек, они бывают и у мальчиков, главным образом в ягодичной области.



Рис. 87. Базофилизм во время пубертатного периода

В то же время было установлено, что кровяное давление у этих 14—16-летних подростков выше, чем у детей другого возраста. Систолическое давление обычно 140—150 мм, диастолическое — 90—95 мм ртутного столба.

Нередко встречается выраженное ожирение у девочек в пубертатном возрасте. Атрофические полоски тоже наблюдаются у них, но не больше и не меньше, чем у других, не ожиревших девочек. Ожирение наступает в виде пояса. Нередко мы видим у этих девочек усы, не особенно выраженные и появившиеся за последние полгода.

В это же время больные часто жалуются на появление «белей», по всей вероятности, в результате усиленной выработки фолликулостимулирующего гормона, т. е. секреции эстрина.

Описанное выше заболевание как по своему патомеханизму, так и по клинической картине соответствует легкой форме болезни Кушинга и, по сути дела, является не чем иным, как ранней формой базофилизма.

Что ожидает этих девочек и мальчиков, у которых были отмечены признаки базофилизма во время пубертатного периода? У некоторых из них все симптомы полностью исчезают в течение 1—2 лет. Это наблюдается чаще. Организм снова приобретает состояние равновесия, но уже на более высоком уровне, на уровне полного полового созревания и физического развития. Базофилизм на самом деле был лишь «эпизодом» для организма.

В незначительной части случаев ожирение принимает серьезный оборот, атрофические полоски расширяются, и развивается классическая форма болезни Кушинга.

В другой, тоже незначительной части случаев внешние признаки исчезают; ожирение и атрофические полосы подвергаются обратному развитию. Но остается повышенное кровяное давление. Не подлежит сомнению, что т. н. эссенциальная гипертония в большинстве случаев является неврогенной, как указали *Ланг* и другие советские исследователи. Вряд ли можно сомневаться в том, что в части случаев т. н. эссенциальная гипертония начинается именно с этого эпизода базофилизма, имевшего место во время пубертатного периода.

Предпубертатный базофилизм не является редким заболеванием. Доказательством этому утверждению служит то, что только за последний год мы смогли собрать 18 случаев базофилизма (*Юлес, Холло, Сатмари, 1957*).

Средний возраст этих случаев был 17 лет (от 12 до 23 лет). Больными главным образом были девушки.

Изменения, описанные *Симпсоном* (1951) под названиями «гинизм» и «гинандризм», напоминают вышеописанные явления, встречающиеся в пубертатный период при т. н. базофизизме. У этих детей, обычно ожиревших, при исследовании можно обнаружить усиленную секрецию т. н. «Compound F» и неизвестного фактора, названного веществом X—4 (*Грей и сотр., 1956*).

Поздние формы базофильной гиперфункции

Болезнь Кушинга

(Гипофизарный базофилизм)

В основе заболевания лежит гиперфункция базофильных клеток гипофиза, возникшая главным образом после пубертатного периода. Заболевание характеризуется главным образом в результате адренокортикотропной гиперфункции, определенным типом ожирения, широкими, пурпурного цвета атрофическими полосками, умеренным гирсутизмом, остеопорозом, гипертонией, нарушением сексуальной функции и, в части случаев, возникновением сахарного диабета.

Определяющим фактором при данном заболевании является гиперфункция АКТГ-кортикоидной системы. Именно поэтому заболевание, независимо от того, на какой почве оно возникло, будет иметь одну и ту же клиническую картину, как в случае гиперфункции коры надпочечника. В литературе, независимо от места происхождения болезни, говорят о синдроме Кушинга, если речь идет о гиперкортикализме. По нашему мнению, необходимо отличить гипофизарный базофилизм (болезнь Кушинга) от синдрома Кушинга.

Заболевание с его пестрой клинической картиной было описано уже в 1925 году *Иценко*. *Кушинг*, при описании заболевания в 1932 году, указал, в качестве этиологической причины, на базофильную аденому аденогипофиза. Если сравнить те 28 признаков, которые были отмечены *Иценко*, с 10 симптомами, описанными *Кушингом*, то создается впечатление, что в симптомокомплексе *Иценко* имеется ряд признаков, указывающих на повреждение гипоталамических центров.

Заболевание может начаться в любом возрасте. По мнению *Кушинга* (1933), болезнь чаще всего начинается около 30 лет, а *Иценко* (1925) считает,



Рис. 88. Развитие болезни Кушинга

что заболевание начинается в среднем в возрасте около 18 лет (от 2 до 65). Среди наших больных заболевание ни разу не начиналось после 30 лет.

Заболевают главным образом женщины.

Этиологической причиной чаще всего является базофильная аденома передней доли гипофиза, обычно микроскопической величины (Кушинг, 1932; Крейг, 1934; Хейнбеккер, 1944). Нередко встречаются и макроаденомы как причина возникновения симптомов (Саласса и сотр., 1959). Опухоль гипофиза возникает нередко после адреналэктомии и обладает высоким содержанием АКТГ (Монтгомери, 1959). При отсутствии аденомы большей частью отмечается базофильная гиперплазия передней доли гипофиза. Считается весьма характерным увеличение количества базофильного глиинового вещества, открытого Круком (1935) в аденогипофизе. В литературе имеются указания на возникновение гипофизарного базофилизма в связи с хромофобной (Кушинг, 1932; Фаллер и сотр., 1936) и ацидофильной аденомой (Хорнек, 1935). В случае Серебренниковой (1950) болезнь Кушинга возникла

на почве холестеатомы дна третьего желудочка. В части случаев нельзя найти никаких изменений ни со стороны гипофиза, ни где-либо в других местах (Бауэр, 1930; Халл и сотр., 1939; Дорфман и сотр., 1940). Было отмечено и раковое поражение аденогипофиза в связи с гипофизарным базофилизмом (Кохен и сотр., 1936; Форбс, 1947).

При гипофизарном базофилизме решающим моментом является гиперфункция АКТГ, влекущая за собой усиленную продукцию стероидов коры надпочечников. Наиболее характерные симптомы заболевания определяются именно этим. Не подлежит сомнению, что секреция 17-кетостероидов и глюкокортикоидов находится под управлением АКТГ. В отношении минералокортикоидов в настоящее время еще ведется дискуссия. В литературе время от времени встает вопрос о возможности существования трех видов АКТГ, соответственно трем различным кортикоидным функциям.

Усиленная секреция глюкокортикоидов вызывает повышенный глюконеогенез. В результате этого организм использует белок для усиленного образования углеводов, откуда он только может. Изъятие белка из подкожной соединительной ткани влечет за собой утончение и ранимость кожи с появлением атрофических полосок пурпурного цвета, шириной нередко в 2 см (рис. 88—90 и 91—93). Использование белка из материала костей является главной причиной возникновения остеопороза. Существование такого



Рис. 89. Пациентка с развитой болезнью Кушинга,
видимая на рис. 88



Рис. 90. Больная, страдающая болезнью Кушинга



Рис. 91. Женщина, страдающая болезнью Кушинга



Рис. 92. Болезнь Кушинга

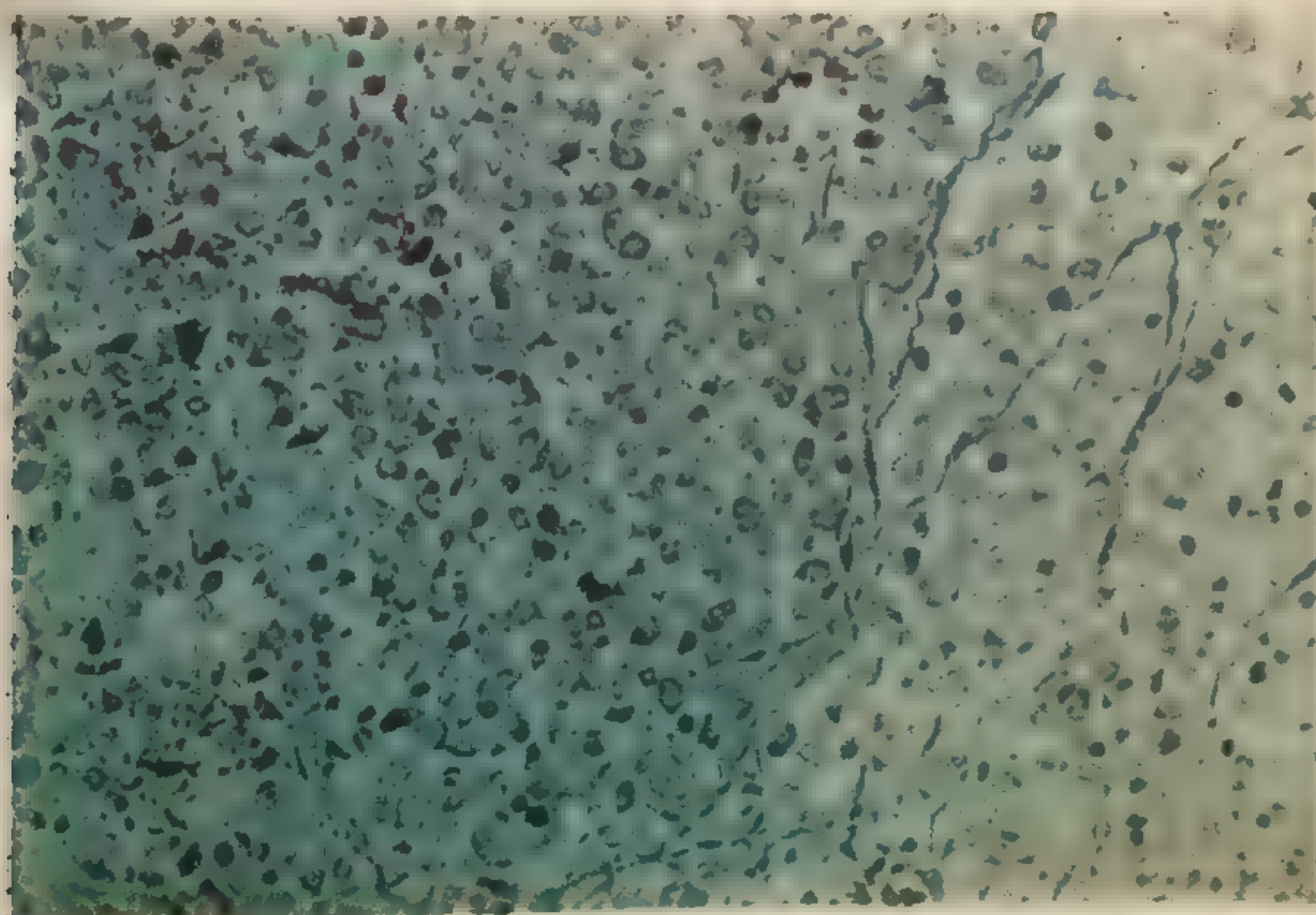


Рис. 93. Базофильная аденома больной, изображенной на рис. 92

механизм
недостаточности
жады
Джонс
при этом
продукции
частью
ности к
соотр. 1940
ная продукция
Ожирение
следствием
1948. отчасти
анаболическое
Усиленная продукция
ткани вызывает
приводит к истощению
ствительности стра
к туберкулезу) (Джонс)
Усиленная вырабаты
вает возникновение
физизма — вирулизма
знаков: из гипертиризм
гиперфункции коры
связана с двумя явл
эстрогенное влияние
щего гормона в аден
аменоррее двумя пут
стимулирующего гор
и менструация не наст
фолликулостимулиру
мость.
Позже, когда гипе
с прекращением выр
вление либидо извещае
мужчин возникает п
Повышенное кро
цией минералокорти
1938: Торн и соотр.
Нарушение электро
натрия и хлора и уси
и фосфора только
всасыванием из киш
дается его задержка
1943).
Анализ. Больн
а области глаз, на
а утомляемость. У
за поводу роста усе
речи жалуются на

механизма является более правдоподобным, чем предположение наличия еще недоказанного паратиреотропного гормона. Все же имеются данные, подтверждающие существование такого механизма, например, случай, описанный *Лендван* (1936), где ему удалось вызвать значительную регрессию остеопороза при болезни Кушинга введением препаратов щитовидной железы. Усиленная продукция глюкокортикоидов (11-оксистероидов) является основной причиной часто наблюдающихся гипергликемий и гликозурий и резистентности к инсулину при болезни Кушинга (*Лонг* и сотр., 1940; *Греттен* и сотр., 1940; *Ингле*, 1941). При этом, может быть, играет роль еще усиленная продукция диабетогенного фактора в передней доле гипофиза (рис. 95).

Ожирение по типу Кушинга (или гипофизарному типу) тоже является следствием отчасти усиленной секреции 11-оксистероидов (*Кеплер* и сотр., 1948), отчасти влияния гормона передней доли гипофиза, оказывающего анаболическое воздействие на жировой обмен.

Усиленная продукция 11-оксистероидов через инволюцию лимфоидной ткани вызывает увеличение количества иммунглобулинов, что со временем приводит к истощению этого аппарата. Этим объясняется повышенная чувствительность страдающих болезнью Кушинга к инфекциям (главным образом к туберкулезу) (*Уайт* и сотр., 1944; *Люис* и сотр., 1949).

Усиленная выработка андрогенного характера 17-кетостероидов объясняет возникновение одного из характернейших признаков женского базофилизма — вирилизма. Этот симптом состоит из двух отдельных признаков: из гирсутизма и аменореи. Гирсутизм возникает всегда в результате гиперфункции коры надпочечников, точнее, ее ретикулярной зоны. Аменорея связана с двумя явлениями: 1. преобладанием андрогенов, подавляющих эстрогенное влияние и 2. усиленным образованием фолликулостимулирующего гормона в аденогипофизе. Последнее может привести к возникновению аменореи двумя путями. Вначале из-за усиленной продукции фолликулостимулирующего гормона цикл останавливается в пролиферативной стадии и менструация не наступает. В это время обнаруживается усиленная секреция фолликулостимулирующего гормона, и в этой стадии может наступить беременность.

Позже, когда гиперпродукция сменяется истощением, аменорея связана с прекращением выработки фолликулостимулирующего гормона. Исчезновение либидо извещает нас о наступлении этого периода. Ранняя импотенция мужчин возникает по подобному механизму.

Повышенное кровяное давление находится в связи с усиленной продукцией минералокортикоидов (*МэжКерри* и сотр., 1937; *Андерсон* и сотр., 1938; *Торн* и сотр., 1938; *Албрайт* и сотр., 1941; *Клакстон* и сотр., 1945). Нарушение электролитного обмена сводится главным образом к задержке натрия и хлора и усиленному выделению калия. Нарушение обмена кальция и фосфора только до определенной степени связано с их недостаточным всасыванием из кишечника; после внутривенного введения кальция наблюдается его задержка в организме (*Фрейберг* и сотр., 1936; *Перлофф* и сотр., 1943).

Анамнез. Больные рано проявляют жалобы на головные боли и боли в области глаз, на болезненные ощущения в спине, выраженную слабость и утомляемость. У женщин к числу ранних жалоб относятся еще жалобы по поводу роста усов и бороды и нарушения менструального цикла. Больные рано жалуются на чрезмерный аппетит и постоянную жажду (*Лешер* и

сотр., 1935). Примерно одновременно с этим появляются жалобы, связанные с ожирением, которое беспокоит больных не столько по косметическим соображениям, сколько из-за болезненности кожи в местах отложения жировой клетчатки. Позднее возникают жалобы, связанные с повышением кровяного давления: головокружение, тошнота, грудная жаба и одышка, отеки ног, ноктурия, последние уже на почве наступающей сердечной недостаточности.

Физикальное обследование. Классическую форму болезни Кушинга, так же как и большинство гипофизарных заболеваний, легко диагностировать с первого взгляда. Круглое лицо не только своей формой, но и «плеторическим» багровым цветом и ростом усов и бороды является очень характерным — наряду с особым гипофизарным типом ожирения и наличием широких атрофических, пурпурного цвета полосок — для болезни Кушинга. По крайней мере, поставить диагноз *синдрома Кушинга* большей частью не представляет трудностей. Труднее определить, о чем идет речь: о болезни или о синдроме Кушинга.

Разберем более подробно данные осмотра. Ожирение больного, которое может быть умеренным, но может быть выраженным, 50-процентным и даже больше. При умеренной степени ожирения выявляется характерное расположение подкожной жировой подушки. Жировая подушка располагается главным образом на лице, шее, над седьмым шейным позвонком, на туловище, в верхней части живота, выше пупка. Такой тип ожирения называется опоясывающим (в английской литературе «*girdle obesity*»). Название не совсем удачное: во всяком случае этот пояс располагается несколько высоко. Отложение жира не распространяется на конечности, поясничную и ягодичную область. Ожирение в некоторых случаях является мнимым, т. к. отвислый из-за разрыхленности подкожной соединительной ткани живот создает впечатление ожирения. Глаза еле видны на ожиревшем лице. Иногда встречается умеренный экзофтальм (*Луфт, 1944*).

Часто наблюдаемая т. н. горбатая спина объясняется, с одной стороны, кифозом на почве разрушения позвонков остеопорозом и, с другой стороны, жировым горбом над седьмым шейным позвонком; последний усиливает впечатление горбатости.

Длина конечностей является пропорциональной по отношению к размерам туловища. Расстояние растяжения рук увеличивается по отношению к высоте роста только тогда, когда длина тела уменьшается благодаря кифозу.

Со стороны кожи отмечаются следующие изменения: кожа тонкая, мягкая на ощупь и легко ранимая. Сквозь тонкую кожу просвечивают мелкие сосуды подкожной ткани, что вместе с часто имеющейся полицитемией придает коже характерный красно-фиолетовый, плеторический оттенок при болезни Кушинга. Красно-пурпурного цвета широкие атрофические полоски видны на коже живота, груди, ягодичной области и по сгибательной стороне конечностей. Атрофические полоски не только видны, но их можно и пальпировать, т. к. в этих местах имеется разрыв подкожицы, что ощущается в виде углубления. Кожа над полосками имеет характерный перламутровый цвет. Особенно хорошо видно это над старыми полосками. Часто можно видеть акроцианоз и коричневатую пигментацию кожи.

Придаточные образования кожи тоже изменяются характерным образом. У женщин образуется гирсутизм. Гирсутизм при болезни Кушинга никогда не выражен так сильно, как у больных кортикогенитальным синдромом;

волосы не так грубы. Конечно, имеются исключения из этого правила. Гирсутизм характеризуется не только тем, что волосы растут в местах, необычных для женщин, но и тем, что они выпадают в тех же местах, как и у мужчин. Облысение происходит тоже по мужскому типу; волосы выпадают у висков, лба и на макушке. Волосы у мужчин либо не подвергаются никаким изменениям, либо незначительно редеют. Гипертрофируются сальные железы, вследствие чего поры закупориваются и возникают акне и пиодермия. Характерный запах при болезни Кушинга объясняется именно этим. Нередко наблюдаются телеангиэктазии, на что обратил внимание Кушинг (1933). В литературе указан случай 25-летней женщины, страдавшей ревматоидным артритом, которую продолжительное время лечили АКТГ. У этой больной по ходу лечения возник синдром Кушинга и одновременно с этим можно было наблюдать образование телеангиэктазий и звездчатых ангиом, которые исчезли после прекращения лечения АКТГ и вновь появились после возобновления лечения (Содем, 1952). Со времени широкого распространения лечения препаратами глюкокортикоидов, мы все чаще встречаемся с «ятрогенными формами болезни Кушинга» различной степени тяжести (Астапенко, 1959; Дюбоа, 1960; Набарро, 1960; Нордин, 1960).

Границы сердца увеличены обычно влево. Часто выслушивается систолический шум над аортой и акцент второго тона соответственно гипертензии. Гипертензия является выраженной и характеризуется тем, что диастолическое давление начинает повышаться уже тогда, когда систолическое давление еще нормально (гипертензия на почве повышенного периферического сопротивления). Над легкими часто отмечаются признаки катарра верхних дыхательных путей. Больные болезнью Кушинга подвержены инфекциям верхних дыхательных путей по двум причинам: вследствие затрудненной подвижности грудной клетки и истощения иммунобиологических защитных механизмов.

На рентгеновском снимке черепа кроме остеопороза обычно ничего особенного не наблюдается. Турецкое седло не изменено. Базофильные микроаденомы не оставляют никаких следов на турецком седле. В виде исключения в литературе имеются указания на увеличение седла (Луфт, 1944; Харкстал, 1953). Увеличение турецкого седла в случаях базофильных аденокарцином является естественным. Вопрос заключается в том, не являлись ли случаи болезни Кушинга с увеличением седла на самом деле синдромами Морганьи. Очертания позвонков хорошо видны. Обызвествление позвонков часто является причиной сдавления их. Нередко наблюдаются т. н. «рыбьи позвонки» с широкими межпозвоночными хрящевыми дисками. Встречаются спонтанные переломы конечностей и ребер (Сассмен и сотр., 1942). Иногда выявляется тяжелый остеопороз костей таза.

На электрокардиограмме рано обнаруживаются тяжелые расстройства реполяризации (Винклер и Юлес, 1955). Картина иногда напоминает инфаркт передней стенки левого желудочка. Эти изменения обычно развиваются незаметно, не причиняют жалоб и могут также незаметно развиваться обратно без применения сердечной терапии. Но может случиться, что эти изменения сопровождаются ангинозными болями и повторяют инфаркт миокарда (рис. 94). В образовании электрокардиографических изменений, кроме гипертонической миодегенерации (Лауренс и сотр., 1935; Фрейберг и сотр., 1936; Пейдж и сотр., 1941; Албрайт и сотр., 1941; Луфт и сотр.), играет роль и гипокалемия (Винклер и Юлес, 1955).

Температура тела больных нормальна, но конечности могут быть холодными из-за акроцианоза.

Сексуальная функция у этих больных в начале заболевания нормальна. Базофильная гиперфункция влечет за собой усиленную секрецию фолликулостимулирующего гормона. При этом усиливается либидо и беременность может наступить, несмотря на различные нарушения менструального цикла (большей частью рароменоррея). По нашим наблюдениям, в этой стадии часто имеются бели (признак гиперэстринизма). Эта стадия сменяется у обоих полов исчезновением полового интереса и импотенцией у мужчин.

Способность *понимать и запоминать* в начале заболевания не нарушена. Позже отмечаются умственная утомляемость и ухудшение памяти. Для психики больных больше всего характерно депрессивное настроение, связанное, с одной стороны, с деформирующим характером болезни и, с другой, с болями, вызванными остеопорозом. Склонность к самоубийству была отмечена уже *Эйзенхардтом* и сотрудниками (1939).

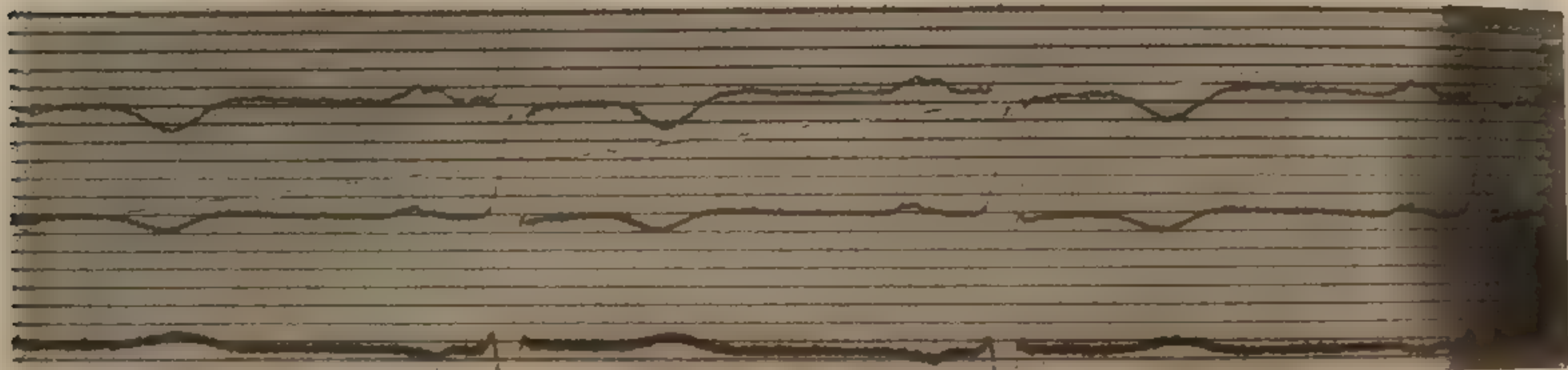


Рис. 94. Электрокардиограмма больного вторичной формой болезни Кушинга (см. рис. 97)

Лабораторные данные. В моче часто обнаруживается белок отчасти на почве нефросклероза, связанного с усиленным образованием минералокортикоидов, отчасти вследствие застойных изменений в почках. В случаях, осложненных сахарным диабетом, встречается выраженная и упорная гликозурия. Выделение креатинина уменьшается (*Албрайт* и сотр., 1941). Понижается секреция натрия (*Андерсон* и сотр., 1938; *Уилсон* и сотр., 1940) и усиливается выделение калия (*Андерсон* и сотр., 1938). В отношении секреции фосфора данные литературы расходятся (*Лешер* и сотр., 1935; *Бауэр* и сотр., 1941). Кальций выделяется, как в норме, но иногда выделение его может быть усиленным.

Уровень сахара крови и кривые нагрузки декстрозой обычно нормальны, но в части случаев, соответственно сахарному диабету, повышается уровень сахара крови натощак и сахарная кривая носит диабетический или диабетовидный характер (*Кушинг*, 1932; *Крейг* и сотр., 1934; *Притчард*, 1934; *Лауренс* и сотр., 1935; *Лешер* и сотр., 1935; *Воль* и сотр., 1935; *Райт*, 1935; *Фрейберг* и сотр., 1936; *Андерсон* и сотр., 1938; *Крук* и сотр., 1939; *Дорфман* и сотр., 1940; *Албрайт* и сотр., 1941; *Лоцнер* и сотр., 1941; *Ракофф* и сотр., 1941; *ван Бухем*, 1941). Нередко наблюдаются уплощенные, удлиненные сахарные кривые, связанные с усиленной выработкой диабетогенного фактора и глюкокортикоидов, с одновременным усилением образования панкреатогенного «гормона» (*Холло*, *Юлес*, *Эрдец*, 1954). Больные проявляют резистентность к инсулину (*Фрейзер* и сотр., 1941).

В результате усиленного образования минералокортикоидов нарушается обмен электролитов, что характеризует уже далеко зашедшие, тяжелые случаи заболевания. Сущность этого нарушения сводится к гипернатремии и гиперхлоремии в результате задержки натрия и хлора и гипокалемии на почве потери калия (МэкКарри и сотр., 1937; Андерсон и сотр., 1938; Маранон, 1939; Уилсон и сотр., 1940; Луфт, 1944; Клакстон и сотр., 1945). Уровень кальция и фосфора сыворотки может быть нормальным или пониженным (Кеплер, 1933; Крейг и сотр., 1934; Лауренс и сотр., 1935; Воль и сотр., 1935; Райт, 1935; Фрейберг и сотр., 1936; МэкКарри и сотр., 1937; Уилсон и сотр., 1940; Ракофф и сотр., 1941; ван Бухем, 1941). Концентрация фосфора плазмы равнялась 3,1 мг% в случае Арнера и сотрудников, где было применено лечение гипофиза электрокоагуляцией. Содержание фосфатазы в сыворотке может быть нормальным или повышенным в зависимости от активности заболевания (Кеплер, 1933; Воль и сотр., 1935; Дорфман и сотр., 1940; Ракофф и сотр., 1941; Дикинс и сотр., 1944; Луфт, 1944; Уайтлоу, 1944).

Основной обмен, как правило, не нарушается. В стадии прогрессивного ожирения показатель основного обмена обычно повышен. Усиливается специфически-динамическое действие белков (Кушинг, 1932; Лендваи, 1936).

Часто наблюдается полицитемия, по всей вероятности, на почве усиления эритропоэтической активности передней доли (Кушинг, 1933; Харкстал, 1953). В части случаев отмечается небольшой лейкоцитоз. Усиленное образование гликокортикоидов причиняет лимфопению, эозинопению и относительный нейтрофильный лейкоцитоз. Абсолютное число эозинофилов не достигает 150 в мм³ (де ля Бальц и сотр., 1946).

Исследование гормонального зеркала показывает, что наиболее характерными признаками являются: усиленное выделение 17-кетостероидов (Крук и сотр., 1939; Дорфман и сотр., 1940; МэкКюллаг и сотр., 1940; Фрейзер и сотр., 1941; Рейфенштейн и сотр., 1945; Веннинг и сотр., 1947; Эскамила, 1949) и 11-оксистероидов (Андерсон и сотр., 1937; 1938; Тальбо и сотр., 1947; Доугедей и сотр., 1948; Эскамила, 1949). Усиленное образование 17-кетостероидов и 11-оксистероидов андрогенного действия является последствием повышенной секреции АКТГ. Данные литературы сходятся в том, что содержание адренокортикотропного гормона повышено как в крови, так и в моче (Хорнек, 1935; Бауэр, 1936; Джорс, 1936; Якоби и сотр., 1939; Ракофф и сотр., 1941). Выделение фолликулостимулирующего гормона обычно понижено по сравнению с нормой (Кушинг, 1933; Краус, 1933; Райт, 1935; Лауренс и сотр., 1935; Хансен, 1936; Керер, 1938; Крук и сотр., 1939; Эйзенхардт и сотр., 1939; два сообщения от Гёкке, 1940; Албрайт и сотр., 1941; Ракофф и сотр., 1941; Луфт, 1944; Эскамила, 1949). То же самое касается секреции эстрогенов (Лендваи, 1936; Крук и сотр., 1939; Дорфман и сотр., 1940; Гёкке, 1940; Луфт, 1944; Клакстон и сотр., 1945). Но вместе с тем следует учесть, что как раз в начале болезни может усиливаться секреция фолликулостимулирующего гормона с одновременным увеличением его количества в моче. В это время, при исследовании влагалищного мазка, всегда имеются признаки усиленного эстрогенного действия, что является хорошим диагностическим признаком особенно в случае аменореи. В моче обычно не содержится тиреотропный гормон, но может быть даже в повышенном количестве (Коллин, 1940).

Результаты эндометриальной биопсии зависят от той стадии заболевания, при которой биопсия была сделана. Картина эндометрия в начале заболе-

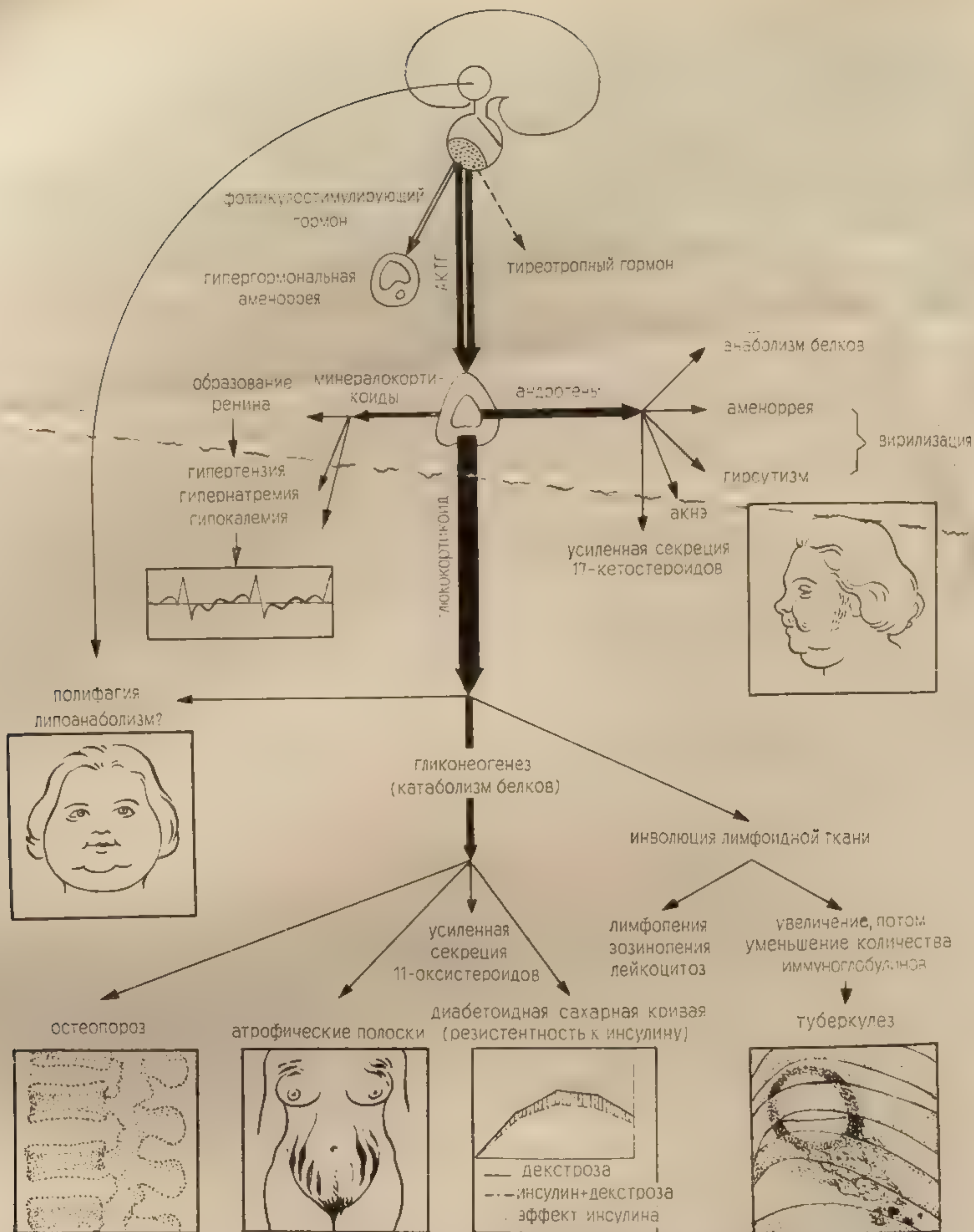


Рис. 95. Схематическое изображение патомеханизма при болезни Кушинга

1. Базофильная аденома по своему характеру является микроаденомой, итак не вызывает никаких изменений в турецком седле. — 2. Усиленно вырабатываются опухолью все гормоны, продукция которых связана с деятельностью базофильных клеток, т. е. АКТГ, фолликулостимулирующий и тиреотропный гормоны. — 3. Большинство признаков связано с усиленной секрецией АКТГ. Под влиянием усиленного образования АКТГ кора надпочечников начинает усиленно вырабатывать глюкокортикоиды. Это влечет за собой усиление процессов гликонеогенеза, т. е. катаболизма белков. Усиленная секреция 11-оксистероидов, остеопороз, широкие атрофические полосы и диабетическая сахарная кривая отражают этот процесс. Усиленный липоанаболизм и гипоталамическая полифагия лежат в основе характерного ожирения. Инволюция лимфоидной ткани вызывает лимфопению и повышение, потом понижение количества иммунных глобулинов. Эозинопения и лейкоцитоз тоже связаны с усиленным выделением глюкокортикоидов. — 4. Усиленная продукция минералокортикоидов объясняет гипертонию, гипернатремию и гипокалемию. Изменения на ЭКГ отчасти отражают последнюю. — 5. Анаболическое действие 17-кетостероидов до некоторой степени противодействует катаболическому действию глюкокортикоидов в отношении белкового обмена, но полностью выравнять его при классической форме болезни Кушинга не в состоянии. Андрогенные соединения вызывают вирилизацию у женщин. Они обнаруживаются в увеличенном количестве в моче. — 6. Перевес фолликулостимулирующего гормона вызывает гипергормональную аменорею на ранней стадии болезни



Рис. 96. Ювенильная форма болезни Кушинга

вания может б
скоро сменяется
нормальные дан
недостаточность
жидкости, соотв

Клинически
всего для установ
Уже рано выя
Редко, при на
состоянии выпаден
что в части слу
пня интрак
логические сим
к самоубийству
ных, дают до
больных. По
порой раньше
задачу в случа
исследования.
всегда надо ст
Кушинга. С
дует проводить
нальную инсу
проведении эт

Д и ф

Наиболее т
ности в рам
тикостероидов
кортикогенит
еще отличать
ковой железы
шении, что ч
филизм) с синд
га от адреног
мнению, глав
в то время
стоит гиперф
болическое де
ный гормон)
ческой карт
андрогенных
щее влияние
альную диаг
форму болезн
ного половог
(синдром)
нее его как

вания может быть нормальной или гиперплазированной. Такая картина скоро сменяется гипоплазией слизистой оболочки. Биопсия яичка дает либо нормальные данные, либо выявляет позже атрофию семенных канальцев с недостаточностью процессов сперматогенеза. При исследовании семенной жидкости, соответственно этому, обнаруживается олигозооспермия.

Консилиум специалистов. Консилиум офтальмолога требуется прежде всего для установления изменений глазного дна, связанных с гипертонией. Уже рано выявляются кровоизлияния и выпоты со стороны глазного дна. Редко, при наличии большой опухоли, офтальмолог может увидеть отек соска и выпадение поля зрения. *Неврологический консилиум* требуется потому, что в части случаев причина кроется вне турецкого седла. Редко встречающиеся интраселлярные опухоли рано или поздно могут вызывать неврологические симптомы. Оценка психического состояния больных, склонность к самоубийству и психозы, нередко требующие лечения в закрытых отделениях, дают достаточное обоснование для психиатрического исследования больных. По поводу аменореи больные рано обращаются к гинекологу, порой раньше, чем к эндокринологу. Гинеколог решает диагностическую задачу в случае подозрения на арренобластому. Он проводит биоптические исследования. Урологическое исследование является необходимым, т. к. всегда надо стремиться дифференцировать болезнь Кушинга от синдрома Кушинга. С целью диагностики опухоли коры надпочечников всегда следует проводить пиелографию (внутривенную или ретроградную) и периренальную инфуляцию. Естественно, что имеются и противопоказания при проведении этих исследований.

Д и ф ф е р е н ц и а л ь н а я д и а г н о с т и к а б о л е з н и К у ш и н г а

Наиболее трудной задачей является проведение дифференциальной диагностики в рамках собственной гормональной системы (системы АКТГ-кортикостероидов): необходимо уметь отличать гипофизарный базофилизм от *кортикогенитального синдрома* и от *синдрома Морганьи*. Кроме этого, следует еще отличать его от маскулинизирующих опухолей яичника и рака вилочковой железы. В литературе имеется некоторое недоразумение в том отношении, что часть авторов путает болезнь Кушинга (гипофизарный базофилизм) с синдромом Кушинга, стараясь четко отграничить синдром Кушинга от аденогенитального или кортикогенитального синдрома. По нашему мнению, главное отличие между этими формами заключается в том, что в то время как при болезни Кушинга в центре клинической картины стоит гиперфункция АКТГ-глюкокортикоидной системы, т. е. N-анаболическое действие 11-оксистероидов (гормон «S» = sugar hormon = сахарный гормон), при аденогенитальном синдроме на передний план клинической картины выступает гиперстеническая реакция системы АКТГ-андрогенных 17-кетостероидов, т. е. их N-анаболическое и вирилизующее влияние. Мы настаиваем на необходимости провести дифференциальную диагностику между болезнью и синдромом Кушинга. Ювенильную форму болезни Кушинга следует отличать прежде всего от преждевременного полового созревания, главным образом от его гипоталамических форм (шишковидное тело?). Опознавание предпубертатного базофилизма и отличие его как стертой формы имеет значение главным образом в отношении

г. н. «куш нгоидной» конституции. Среди заболеваний неэндокринного характера следует вспоминать о нефросклерозе тучных людей.

Т. н. «S»-форма кортикогенитального синдрома (синдром Кушинга: гормон «S», перевес сахарного гормона, иными словами, связан с гиперпродукцией глюкокортикоидов) внешне почти ничем не отличается от болезни Кушинга. Имеются, однако, некоторые более тонкие признаки, позволяющие поставить отличительный диагноз с большой долей вероятности уже при простом осмотре этих двух заболеваний, связанных с разными уровнями эндокринной иерархии. Одним из этих признаков является гирсутизм. Гирсутизм при гипофизарном базофилизме никогда не бывает столь выраженным, как при синдроме Кушинга, вне зависимости от типа «S» или «N». Выраженный гирсутизм отражает преобладание андрогенных стероидов (N-форма кортикогенитального синдрома получила название от N-анаболического действия 17-кетостероидов, поэтому их называют еще N-гормонами). Вторым отличительным признаком является величина клитора: резкое увеличение клитора, наподобие полового члена, говорит в пользу опухоли коры надпочечников. Третье отличие связано с отдельными фракциями 17-кетостероидов. Нейтральная фракция 17-кетостероидов разделяется с помощью реактива Жирара на две фракции: одна содержит кетоны, другая не содержит их. Кетоновая фракция дальше расщепляется с помощью дигитонина на альфа- и бета-фракции. Ненасыщенная бета-фракция составляет в норме всего 5—10 % нейтральных 17-кетостероидов. Сдвиг процентного соотношения в сторону увеличения встречается только при гиперфункционирующей опухоли (раке) коры надпочечников. Усиленное выделение фолликулостимулирующего гормона с мочой говорит в пользу диагноза гипофизарного базофилизма. Так как повышенная секреция АКТГ влечет за собой гипертрофию коркового слоя надпочечников, то, по нашему мнению, данное заболевание является идентичным с болезнью Кушинга. Гиперплазия коры надпочечников, значит, болезнь Кушинга, отличается от злокачественных или доброкачественных опухолей коры надпочечников и по данным различных проб с помощью АКТГ и кортизона. В случае гиперпродукции АКТГ, т. е. гиперплазии коры надпочечников, понижается секреция кетостероидов под влиянием кортизона или преднизона. В то время как АКТГ почти не оказывает никакого влияния на функции надпочечников при их опухолях (синдром Кушинга), при гиперплазии же коры надпочечников АКТГ повышает уровень кетостероидов ■ кортикоидов как в крови, так и в моче (см. главу о коре надпочечников).

Отличие чистых N-форм кортикогенитального синдрома от болезни Кушинга обычно не представляет трудностей. При этих формах ожирение, атрофические полосы и остеопороз не наблюдаются. Такая форма у мужчин встречается редко. У женщин на первом месте стоят грубо выраженный гирсутизм, увеличенный клитор и аменорея. При этой форме сахарный диабет никогда не осложняет основного заболевания. Возраст по окостенению у молодых опережает настоящий возраст.

Проводить дифференциальный диагноз в отношении синдрома Морганьи не всегда является легкой задачей. Синдром Морганьи встречается чаще всего в возрасте 40—50 лет. Наблюдается гиперостоз лобной кости и утолщение костей черепа. Остеопороз не встречается. Атрофические полосы никогда не наблюдаются. Ожирение происходит главным образом по церебральному типу. Среди жалоб основное место занимают нестерпимые головные боли.

Ювенильная форма болезни Кушинга встречается редко. От различных форм преждевременного полового созревания отличается типом ожирения, напоминающим плеторический тип ожирения, наблюдаемый у взрослых, наличием атрофических полосок и пышного волосяного покрова. В случае преждевременного полового созревания без наличия болезни Кушинга можно выявить опухоль гипоталамуса, гидроцефалию или опухоль шишковидного тела с симптомами сдавления мозга.

Предпубертатный базофилизм отличается от базофилизма взрослых временем возникновения, степенью выраженности признаков, неполностью симптомокомплекса и обратным развитием симптомов.

При арренобластоме на передний план клинической картины выступает вирилизация. Атрофические полоски, остеопороз, характерное ожирение не наблюдаются, сахарные кривые отражают норму, выделение 17-кетостероидов нормальное, кровяное давление не повышается и нет акне. Отмечается грубый гирсутизм и аменорея. Увеличивается клитор; у молодых иногда наблюдается преждевременное половое созревание. Выявление овариальной опухоли решает диагноз.

Синдром Кушинга на почве рака вилочковой железы встречается чрезвычайно редко (Лейтон и сотр., 1931). Подозрение возникает, если в случае вирилизма на рентгене обнаруживается опухоль средостения. При отрицательных результатах не следует сразу отказаться от диагноза рака вилочковой железы, ибо известно, что опухоль очень рано, еще до обнаружения ее на рентгене, может дать метастазы.

Так же как существует акромегалоидная конституция, существует и «кушингоидная конституция».

Вторичная болезнь Кушинга

Образование базофильной аденомы фигурирует чаще всего в качестве причины базофильной гиперфункции при болезни Кушинга. Однако забывается, что следовало бы выяснить причину возникновения базофильной аденомы. Сущность патомеханизма открывается, если соответствующее патологоанатомическое изменение, в данном случае базофильная гиперплазия или аденома, оцениваются не как причина, а как следствие.

Беременность. В случае, отмеченном Кохеном (1937), базофилизм в тяжелой форме присоединился к беременности, сопровождающейся непрерывными рвотами. После спонтанного аборта заболевание обнаружило обратное развитие.

Удаление периферической эндокринной железы, находящейся под базофильным контролем. У наших больных болезнь Кушинга возникла в трех случаях (рис. 97, 98) после субтотального удаления щитовидной железы по поводу гипертиреоза (Юлес и Холло, 1955; Юлес, 1956).

В подтверждение правильности этого приводим историю болезни человека, у которого болезнь Кушинга возникла после субтотального удаления щитовидной железы. Речь идет о вторичной болезни Кушинга.

М. Й. — мужчина 31 года, отец 6 детей. За два года до поступления в клинику он внезапно резко похудел. Был установлен диагноз гипертиреоза и больному сделали операцию. После операции больной стал постепенно прибавлять в весе. За последние полгода он вновь похудел на 14 кг под влиянием лечения препаратами щитовидной железы. Кожа сухая, ладони настолько отвердели, что это мешает ему сжимать руки и

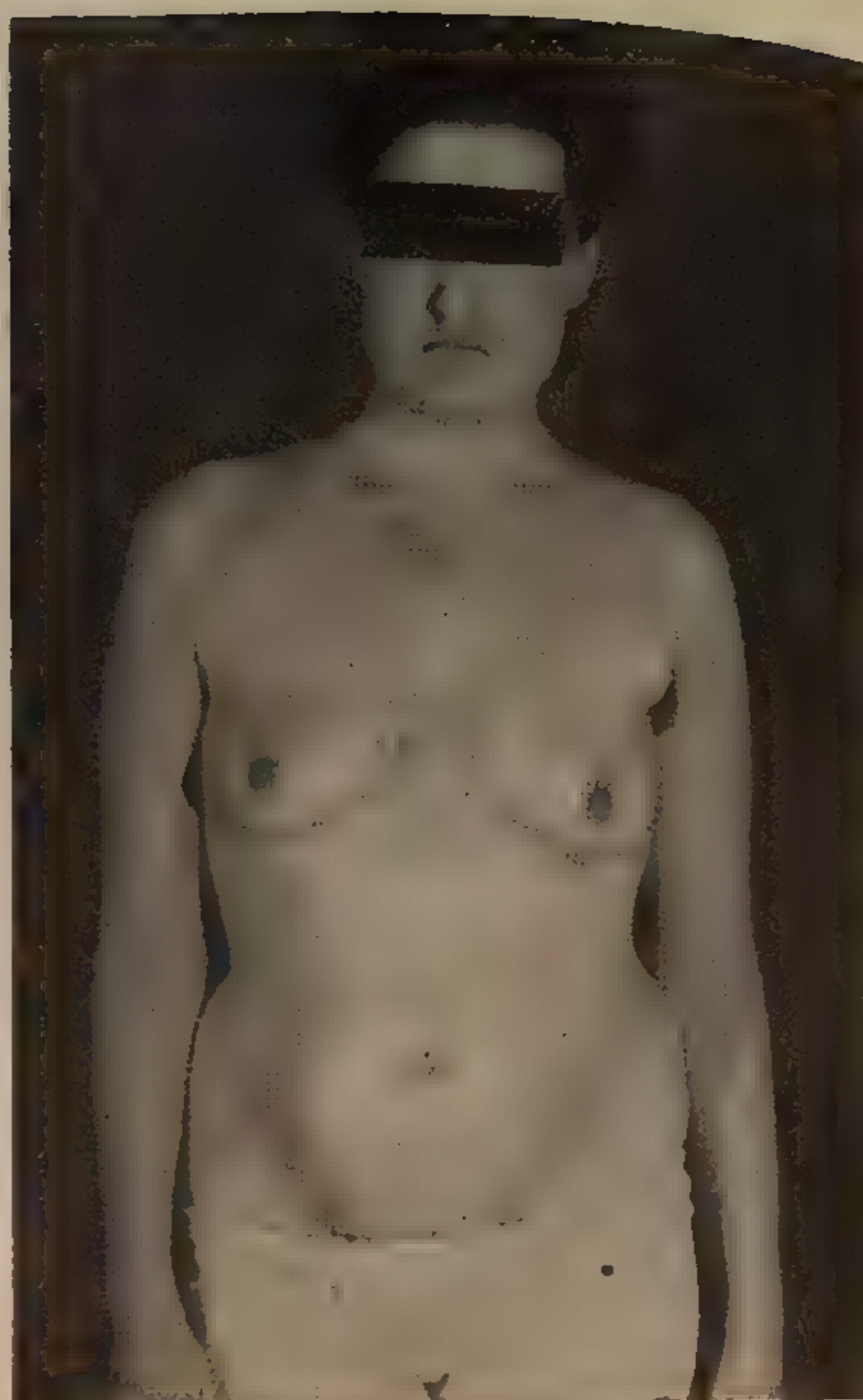


Рис. 97. Развитие вторичной болезни Кушинга

кулаки. В мышцах он чувствует скованность. В последнее время наблюдается быстрая утомляемость, сонливость, понижение потенции. Больной отметил образование фиолетовых полосок на животе.

Данные физикального обследования: рост 172 см, вес 92 кг. Ожирение по гипофизарному типу. Кожа сухая, на спине видно множество акнэ и диффузный фолликулярный гиперкератоз, на коже живота видны фиолетовые полоски. Границы сердца увеличены влево на один палец. Акцент второго тона на аорте. Кровяное давление 150/105 мм ртутного столба.

Прочие данные. Просвечивание грудной клетки: сердце увеличено влево на один палец. Электрокардиограмма: отклонения электрической оси не наблюдается. T_1 по изоэлектрической линии, T_2 двуфазный и T_3 уплощенный. Основной обмен (по Книппингу): -12% , специфически-динамическое действие отсутствует (-18%). Выделение 17-кетостероидов: 20,6 мг/24 ч. Турецкое седло: слегка расширенное, деструктивные изменения не обнаруживаются. Сахарная кривая (50 г декстрозы через рот): 85—145—210—181 мг%. За это время отмечается гликозурия. Уровень холестерина сыворотки: 281 мг%. Нормальное глазное дно, нормальное поле зрения.

При разборе вышеизложенных данных можно сказать, что они расходятся в двух направлениях. Сухость кожи, понижение основного обмена и повышенный уровень холестерина крови указывают на гипотиреоз. Повышение кровяного давления, особенно диастолического, расстройство потенции, характерное ожирение, атрофические полоски, акнэ, усиленная секреция 17-кетостероидов и диабетонидная сахарная кривая говорят в пользу базофильной гиперфункции аденогипофиза. На основании этих данных был поставлен диагноз тиреоприивного гипотиреоза и вторичной болезни Кушинга и было проведено следующее лечение: ежедневно по 0,6 г препарата тиреонден (после операции он принимал большие дозы) и помимо этого проводилось рентгеновское облучение гипофиза (2000 р).

В результате лечения выделение 17-кетостероидов постепенно понизилось: 16,5, 14,1, 9,9 мг (24 часа). Кровяное давление снизилось с 150/105 мм до 135/80 мм ртут-

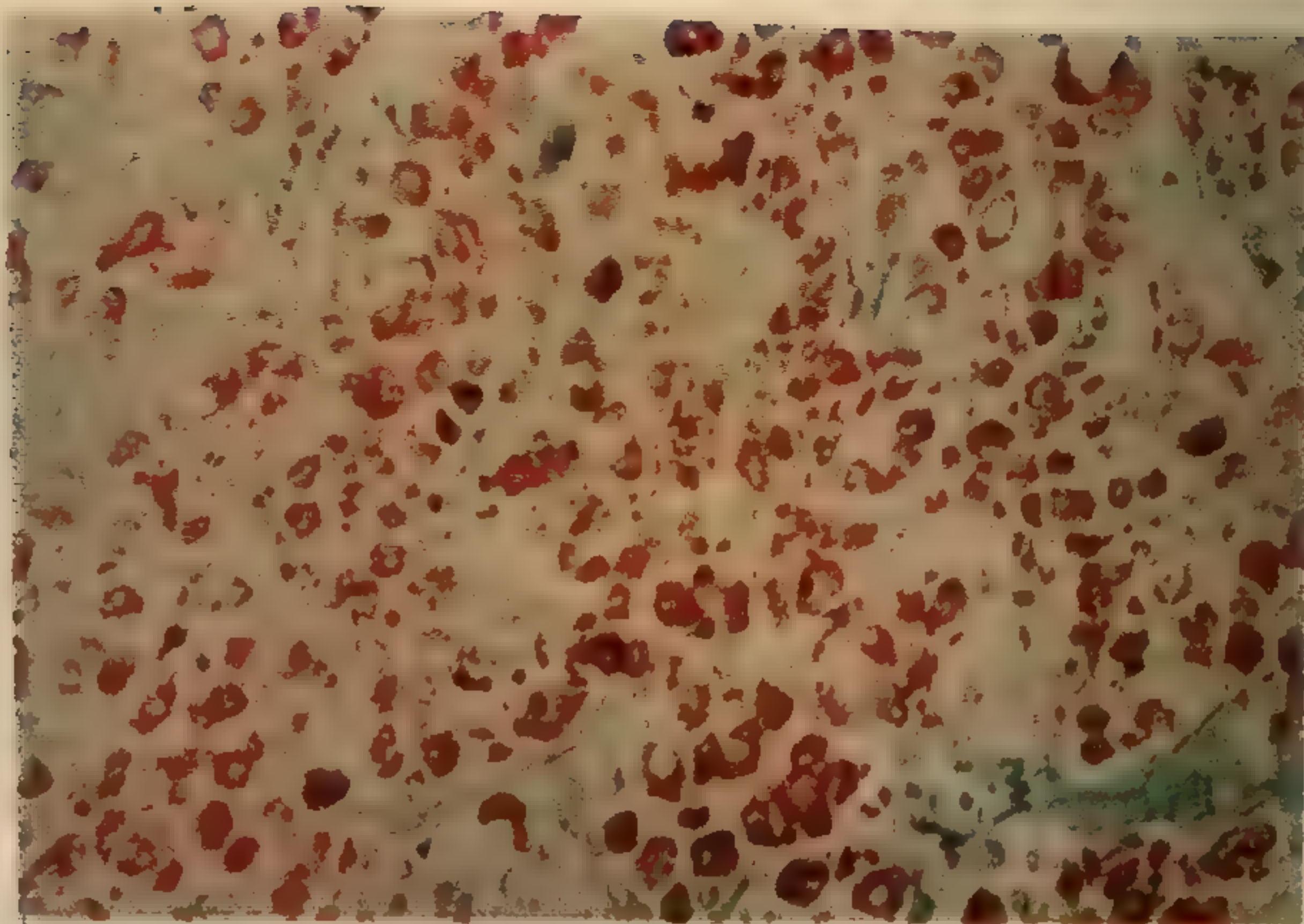


Рис. 98. Базофильная аденома в гипофизе женщины, страдающей вторичной болезнью Кушинга. (Пациентка, видимая на рис. 97)



Рис. 99. Аневризма на основании мозга, подражающая опухоли гипофиза

Заболевание
филиных клеток
деятельности од
гать, что возбуж
(Холло, Ю.ес,
Заболевание
et causis morbi
больной, у ко
походить на м
утилизация в
тизма и гипер
характерные
ческого харак
т.е. речь идет
т.д.слыных си
(1934). Стив
забои.леке.
и нерв
Мот синд
температу

ного столба. Больной потерял в весе 3 кг за три недели. Сухость кожи смягчилась, и он мог сгибать пальцы. Основной обмен повысился до $\pm 1\%$. Больной выписался из клиники в хорошем состоянии и продолжал принимать дома по 0,5 г препарата тиреоидеи.

Контроль через 5 месяцев: больной потерял в весе еще 6 кг. Все еще отмечается ожирение типа Кушинга, но атрофические полосы менее заметны и полностью исчезли акне. Основной обмен равен -6% и специфически-динамическое действие равняется -3% . Выделение 17-кетостероидов за сутки равнялось 20,5 мг. Сахарная кривая нормализовалась. Кровяное давление: 140/90. Принимая во внимание хорошее состояние больного, было предложено продолжение лечения препаратами щитовидной железы.

Эпикриз. После субтотального удаления щитовидной железы у больного возникла микседема. В результате этого усиливалась продукция тиреотропного гормона и одновременно с этим неспецифически усиливалась продукция и АКТГ и гонадотропного гормона. Преобладание гиперфункции АКТГ привело к возникновению клинической картины, где имелись все признаки болезни Кушинга. Лечение препаратами щитовидной железы оказалось неэффективным, т. к. болезнь Кушинга возникла во время этого лечения. Под влиянием рентгеновского облучения гипофиза все признаки болезни Кушинга подверглись обратному развитию. Обращаем внимание на увеличение размеров турецкого седла как на интересный факт. Слегка увеличенное седло нередко встречается у женщин после климактерического периода. В нашем случае можно предполагать, что увеличение размеров седла связано с подобным механизмом, т. е. базофильной гиперплазией гипофиза. Этот случай вторичной болезни Кушинга является «повторением» классического опыта *Роговича* (1888/89), где он доказал увеличение гипофиза подопытных животных после удаления щитовидной железы.

Кроме вышеизложенного случая, нами было обследовано несколько подобных ему случаев. О возникновении синдрома Кушинга после тиреоидэктомии сообщают *Беван* и сотрудники (1957). В их случае, однако, речь шла об опухоли коры надпочечников.

Возникновение вторичной болезни Кушинга было отмечено нами при приобретенной форме синдрома *Клинефелтера* («псевдо-Клинефелтер»), где с большей вероятностью можно было предположить, что причиной возникновения болезни Кушинга являлся недостаток ингибина, находящегося под контролем базофильных клеток гипофиза (*Юлес*, 1959).

2. Гиперфункция всей передней доли

Синдром Морганьи—Морель—Стюарта

Заболевание связано с гиперфункцией как эозинофильных, так и базофильных клеток аденогипофиза, вызванной в части случаев прекращением деятельности одной из периферических желез. Имеется основание предполагать, что возбуждение передней доли индуцируется со стороны гипоталамуса (*Холло, Юлес, Эрдейи*, 1954).

Заболевание впервые было описано в работе *Морганьи* (1762): *De sedibus et causis morborum*. В своей книге он приводит случай сорокалетней больной, у которой в этом возрасте выросла борода; больная стала походить на мужчину, ожирела, и на вскрытии можно было обнаружить утолщение внутренней поверхности лобной кости. Кроме ожирения, гирсутизма и *hyperostosis frontalis interna*, у большинства этих больных имеются характерные жалобы и объективные изменения (физикального или химического характера), указывающие на нарушение гормонального сочетания, т. е. речь идет на самом деле о наличии синдрома, а не о случайном совпадении отдельных симптомов. Название синдрома *Морганьи* было дано *Хеншеном* (1938). *Стюартом* (1928/29) и *Морелем* (1930, 1937) был опубликован симптомокомплекс, где кроме вышеизложенных признаков имелись еще психические и неврологические признаки.

Этот синдром, как редко встречающееся заболевание, занимает в литературе очень мало места. В сообщениях *Шомодьи* и *Бак* (1937), *Лехоуки*



Рис. 100. Синдром Морганьи

ние встречается главным образом у женщин в климактерическом периоде. У мужчин встречается очень редко. Отдельные признаки этого синдрома встречаются при других эндокринных заболеваниях. Трудно было найти общую основу для всех гормональных признаков, сопровождающих классический триас болезни, как диабетоподобная сахарная кривая, сахарный диабет, гипо- или гипертиреоз и, далее, гипертония и полицитемия. Поэтому трудно было подвести общую эндокринную основу для объяснения всех симптомов. Большинство авторов, между прочим, связывает возникновение заболевания с поражением гипоталамо-гипофизарной системы. *Вартер* и сотрудники (1950, 1952) считают, что отклонение соотношения андрогенов/эстрогенов в сторону эстрогенов имеет решающее значение с точки зрения гиперостотического процесса. *Морель* высказывается тоже за значение гиперфолликулизма с сопутствующим нарушением функции гипофиза, как за основной момент в патогенезе заболевания.

Название *craniorathia metabolica* (*Кнайс* и сотр., 1941) ничего не говорит в отношении этиологии.

Хроническим *пансинуситам* в этиологии заболевания придают значение главным образом итальянские авторы (*Бертолотти*). *Никотра* считает, что речь идет о хронических, диффузных, с кальцификацией пахименингитах, начинающихся от околоносовых пазух.

Наше мнение основывается на анализе классических и добавочных признаков. Классическое описание говорит о фронтальном гиперостозе. Мы не можем согласиться с *Хеншеном* (1938), который утверждает, что при синдроме Морганьи гиперостоз располагается всегда фронтально. Кажется, правы те авторы, которые считают, что гиперостоз, будь он лобно-парietального или

и *Орбан* (1938), *Корпашчи* (1939) и *Боршош-Нахтнебель* (1939) опубликованы случаи заболевания в Венгрии. За последние годы нами были гораздо чаще диагностированы случаи заболевания, чем можно было бы ожидать, принимая во внимание литературные данные (*Холло* и сотр., 1954; *Юлес* и сотр., 1955, 1957). Нами были собраны 35 случаев заболевания. С тех пор число наших случаев превышает 50.

Из 35 больных 12 были моложе 40 лет; из них 7 были в возрасте до 30 лет. Эти данные подтверждают, что несмотря на более частую встречаемость во время климактерического периода, оно может наблюдаться и гораздо раньше, задолго до климакса.

Заболевание у мужчин встречается чрезвычайно редко и часто сопровождается гипоплазией яичка.

Этиология и патогенез заболевания еще не раскрыты.

Наибольшее распространение получила *эндокринная теория*. Заболевание

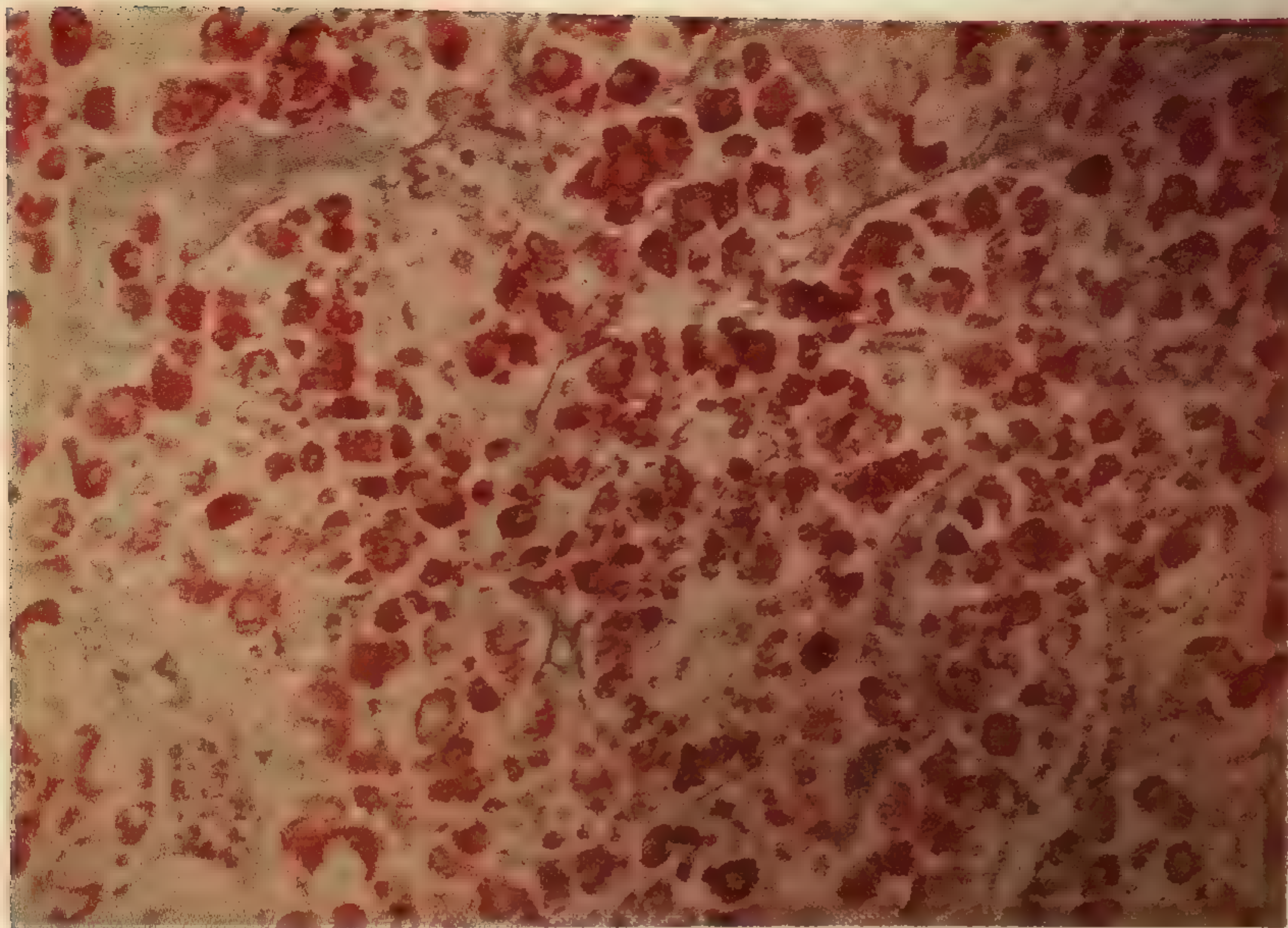
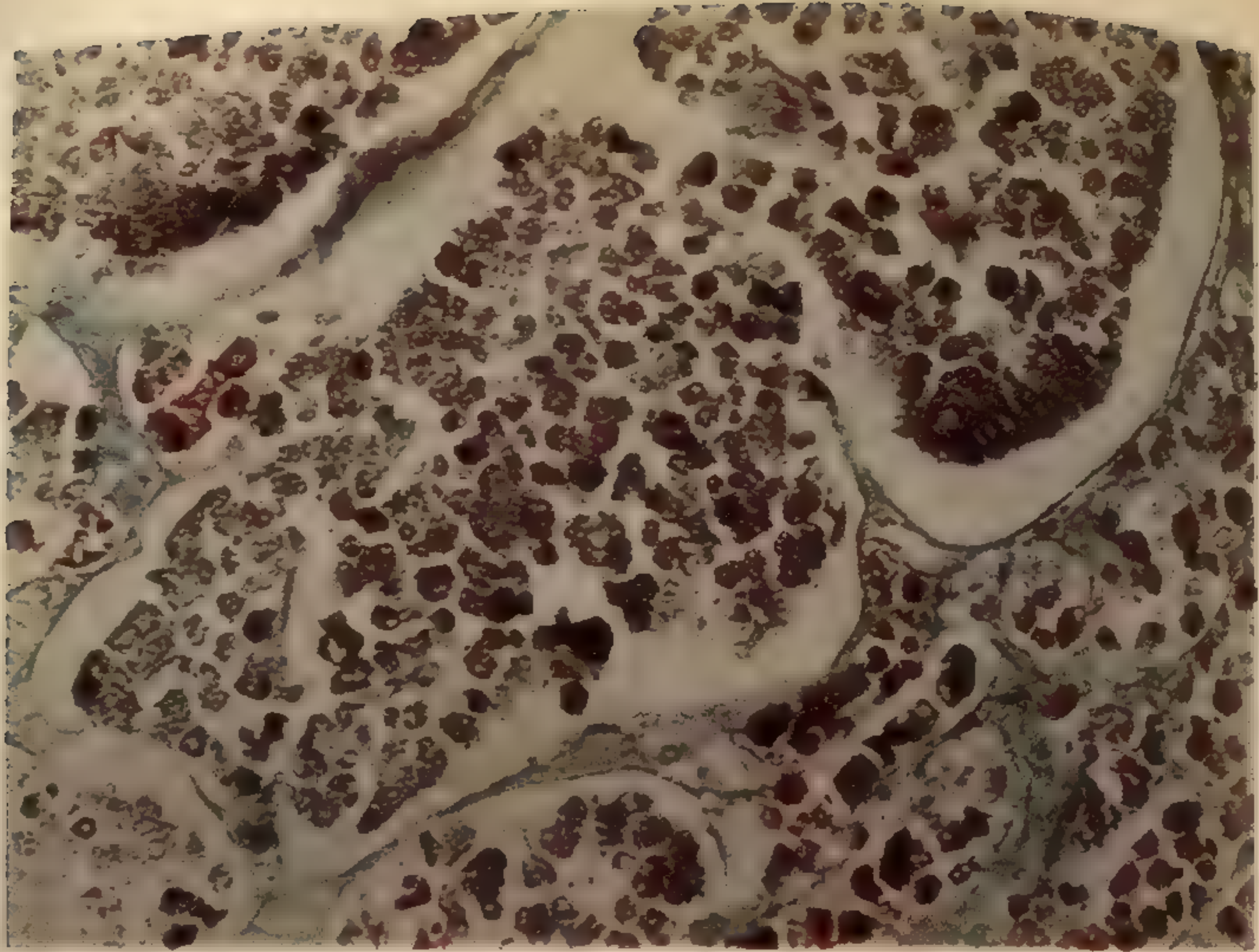
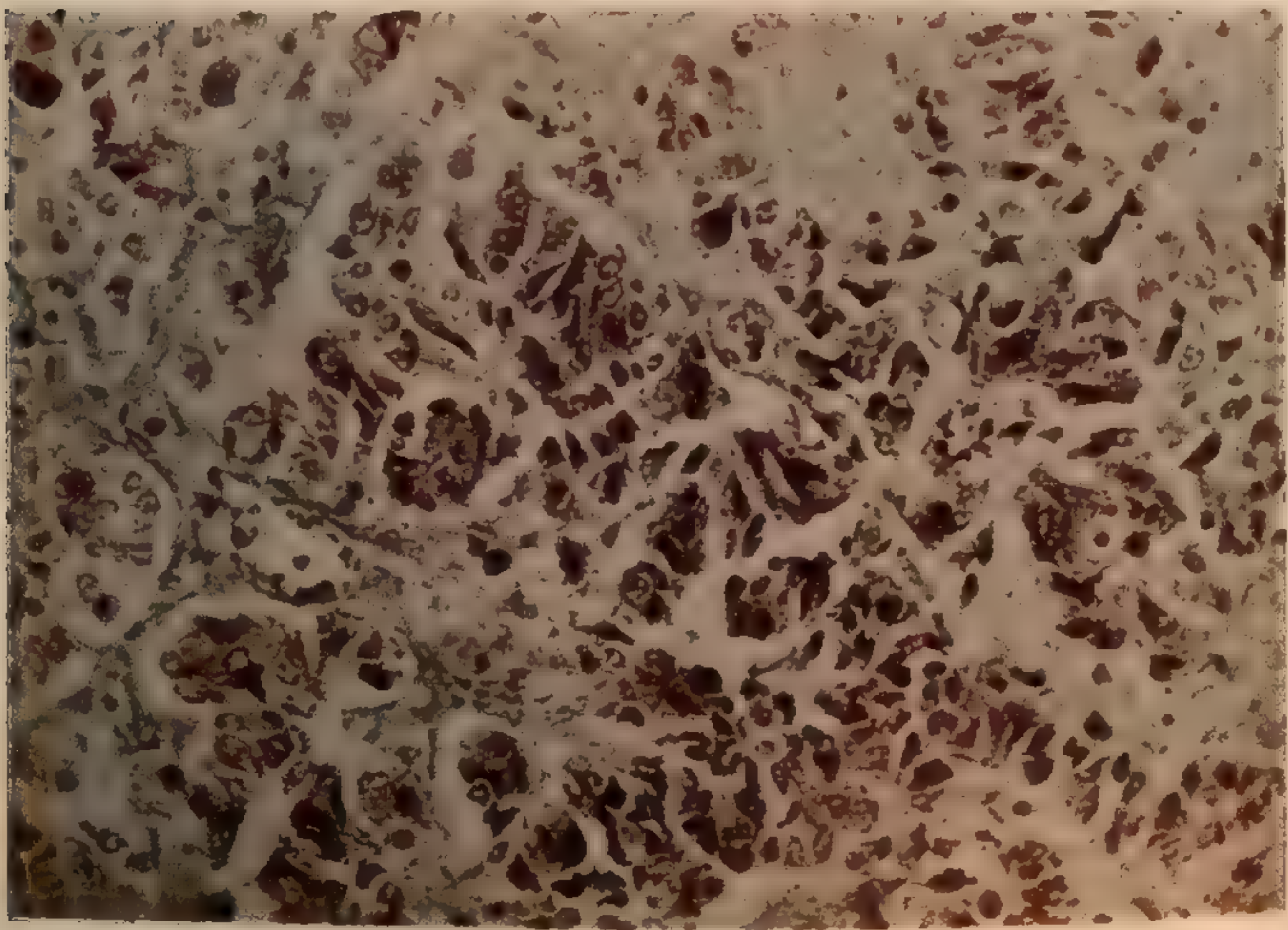


Рис. 101a

пролиферация эозинофильной аденомы в гипофизе больной, изображенной на рис. 100



а



б

Рис. 101

пролиферация б) базофильной, в) хромофобной аденомы в гипофизе больной, изображенной на рис. 100

затылочного расположения, в равной мере, как и любые другие формы внутричерепного гиперостоза, указывает на гиперфункцию эозинофильных клеток аденогипофиза, и как таковой является патогномичным для синдрома Морганьи. Такое утверждение имеет еще и другие основания: увеличение размеров турецкого седла, экзостозы по внутренней поверхности седла и главным образом те опыты, где применением сырого экстракта и экстракта передней доли гипофиза, содержащего кетогенную фракцию, удалось в эксперименте на животных вызвать утолщение костей черепа (Мортимер, 1937). Арон (1950) считает, что кетогенная фракция и соматотропный гормон, продуцируемый эозинофильными клетками, являются идентичными веществами.

Вторым основным признаком следует считать гирсутизм и третьим — ожирение, оба связанные с усилением продукции АКТГ, т. е. гиперфункцией базофильных клеток передней доли. Гипертония и полицитемия объясняются тоже базофильной гиперфункцией (Хайнал и сотр., 1953). Диабетовидная сахарная кривая объясняется как эозинофильной (соматотропной), так и базофильной (АКТГ, тиреотропной) гиперфункцией.

По нашему пониманию, синдром Морганьи связан с таким типом гиперфункции передней доли, где усиленно работают и эозинофильные и базофильные клетки, в противоположность только базофильной гиперфункции, наблюдаемой при болезни Кушинга, и только эозинофильной гиперфункции, встречаемой при акромегалии.

Наше понимание, основанное на анализе клинических наблюдений, получило подтверждение на вскрытии, где в аденогипофизе обнаруживались очаги аденоматозного разрастания эозинофильных клеток в одних местах и базофильных и хромофобных клеток в других местах.

Морель (1930, 1937) обращает внимание на эозинофилию гипофиза, Риттер (1939), наоборот, находил выраженную базофилию гипофиза у больных синдромом Морганьи вместе с липоидозной гиперплазией коркового слоя надпочечников. Фаллович (1951) сообщает подобные данные. Хеншен (1936, 1938) нашел, что в части случаев наблюдается пролиферация как эозинофильных, так и базофильных клеток аденогипофиза. Но в этих случаях картина осложнялась климаксом, про который известно, что он сам по себе может вызвать подобные изменения, и поэтому этим данным нельзя придавать значения.

Анамнез. Самой ранней жалобой больных являются головные боли. Голова болит чаще всего в области лба и затылка. Боли иногда сжимающие, опоясывающие, иногда ощущаются как сдавление макушки (как будто сжимает шапка). Боли обычно сильные, и больные нередко принимают болеутоляющие средства по несколько раз в день. Надо отметить, что выраженность головных болей в большинстве случаев отнюдь не соответствует степени гиперостоза; невыраженные, только начинающиеся гиперостозы могут сопровождаться интенсивными головными болями, и в других случаях сталактитовидные отложения сопровождаются лишь умеренными болями («больные уже привыкли»). Это обстоятельство как бы доказывает, что хотя внутричерепной процесс, ограничивающий пространство, играет роль в возникновении головных болей, все же не он является решающим фактором. Механизм возникновения головных болей еще не выяснен, но несомненно, что при этом играют роль несколько факторов. Таким образом, гипертония, частые синуситы и в наших случаях сравнительно часто наблюдаемое

повышение давления глазного яблока могут принимать участие в возникновении головных болей. Часто и рано имеются жалобы на бессонницу, нервозность и раздражительность. Другая часть жалоб связана с изменением внешнего облика (ожирение, гирсутизм). Быстрое и сильное ожирение может вызвать жалобы чисто психического характера, но не исключено, что ожирение вместе с гипертонией, причиняя рано сердечную недостаточность, лежат в основе возникновения субъективных жалоб декомпенсации: одышки и сердцебиения. В более тяжелых случаях больные могут жаловаться на частые обмороки. Такая склонность к коллапсам, по всей вероятности, является центральной по своему происхождению (расстройство кровообращения вазомоторных центров?). На почве ожирения часто имеется интертриго в естественных складках кожи и могут возникнуть различные кожные инфекции. У молодых женщин имеются различные расстройства менструации. По нашим наблюдениям, женщины, страдающие синдромом Морганьи, редко жалуются на приливы во время климакса. У этих больных мы нередко встречаемся с гипохондрическими жалобами («все болит») и плохим самочувствием без всякого основания. Больные нередко обращаются к врачу по поводу чувства ползания мурашек на конечностях.

Физикальное обследование. Первое, что бросается в глаза, это ожирение со своими эксцессивными размерами. Лицо менее круглое, чем при гипотизарном ожирении, и вообще этот тип ожирения характеризуется вялостью кожи и подкожной жировой клетчатки. Это отражается и на лице: у больных синдромом Морганьи жировая подушка лица располагается главным образом на подбородке, что создает впечатление вялого, свисающего раздвоенного подбородка в противоположность красному, полному, круглому лицу страдающих болезнью Кушинга. Ожирение распространяется и на конечности, но руки и ноги являются обычно маленькими с невыраженной подкожной жировой подушкой. Утолщение ног нередко объясняется отеком. Грудь, как правило, большие, свисающие; живот отвислый в виде передника (церебральное или гипоталамическое ожирение). В естественных кожных складках видны мокнувшая экзема, интертриго. Часто отмечается пиодермия. Мы обращаем внимание на важный симптом: *атрофические полосы отсутствуют даже при очень выраженном ожирении*. Исключения из этого правила не было ни в одном из 50 случаев. Старые, белые полосы остались после перенесенной беременности. Чем может объясниться такое явление? Гиперфункция системы АКТГ-кортизона должна была бы привести к образованию полосок. Но известно, что при синдроме Морганьи усиливается и функция соматотропного гормона, что своим белково-анаболическим влиянием противодействует белково-катаболическому, усиливающему глюконеогенез действию АКТГ.

Наблюдается обычно умеренно выраженный гирсутизм. Главным образом отмечается рост усов и бороды.

Нередко обнаруживается акроцианоз, не только на конечностях, но и на других «акрах», в том числе и на грудных железах и отвислом животе. Нередко встречается тромбофлебит кожных вен на отвислом животе из-за затрудненного кровообращения. На ногах часто имеются варикозные вены, трофические язвы, флебиты и лимфангоиты.

При пальпации определяется вялость кожи.

Границы сердца увеличены влево. Выслушиваются приглушенные тоны сердца. В связи с повышением кровяного давления второй тон аорты может

быть акц
встречаю
бронхит
к бронх
эмфиземо
«Вялость
шенные
таточнос
Рентг
диагноза
узловато
различны
«географ
костей ч
кости в
мерно и
наблюден
бы седло
деформир
На эл
выявляю
и деполя
Темп
У мо
не нару
Беремен
дирует
Участ
твержда
ном син
депресс
двух на
редко п
характе
являетс
черты м
боли, о
житель
Из л
удлине
удлине
точки з
ствован
(1933) -
под вл
рующей
диабете
не иск
кулост
ных, н

быть акцентуирован. Нижние границы легких опущены вследствие часто встречающейся эмфиземы; нередко выслушиваются сухие хрипы. Частые бронхиты объясняются плохой вентиляцией легких. Эти больные склонны к бронхопневмониям, что объясняется не только частыми бронхитами и эмфиземой, но и «вялостью» иммунобиологических защитных механизмов. «Вялость», может быть, и не научный термин, но хорошо отражает несовершенные реакции этих больных. Увеличение печени от сердечной недостаточности трудно определяется из-за ожирения.

Рентгеновский снимок черепа является очень важным с точки зрения диагноза. По внутренней поверхности лобной и иногда теменной кости видно узловатое, шероховатое утолщение кости, которое при описании получает различные названия: «капли свечи», «сталактитообразное утолщение», «географическая карта». Кроме этого, отмечается еще диффузное утолщение костей черепа; по внешнему затылочному возвышению заметно разрастание кости в виде шпор. Турецкое седло в части случаев расширяется равномерно и умеренно. Увеличение размеров седла — как подтверждают наши наблюдения — не прогрессирует. Конечно, трудно сказать, как изменилось бы седло без лечения. Со стороны суставов часто обнаруживается картина деформирующего остеоартроза.

На электрокардиограмме ничего характерного не отмечается. Нередко выявляются различные по степени выраженности нарушения реполяризации и депполяризации, связанные с гипертонией и склерозом венечных сосудов.

Температура больных нормальная, иногда субнормальная.

У молодых больных, несмотря на расстройство менструального цикла, не нарушается сексуальная функция. Больные могут легко забеременеть. Беременность ухудшает их состояние. Во время беременности прогрессирует главным образом ожирение.

Участие коры головного мозга и подкорковых частей в патогенезе подтверждается неврологическими и психиатрическими симптомами при данном синдроме. Более тяжелые психические изменения (навязчивые идеи, депрессия со склонностью к самоубийству) мы могли наблюдать только у двух наших больных, что объясняется частично тем, что такие больные редко попадают к терапевту. Изменение психики этих больных является характерным, хотя не во всех случаях патологическим; большинство их является волевыми людьми, умеющими реализовать свои планы и проявлять черты мужского характера. Несмотря на плохое самочувствие и головные боли, они активны и не беспомощны. Легко обижаются, очень раздражительны, недоверчивы. Депрессия является основной чертой их характера.

Из лабораторных данных наиболее характерной следует считать высокую, удлинненную сахарную кривую. В наших случаях мы нередко видели низкие, удлинненные сахарные кривые. Низкие сахарные кривые рассматриваются, с точки зрения передней доли гипофиза, как проявление гипофункции. Существование панкреатотропного гормона — по Ансельмино и сотрудникам (1933) — еще не доказано. Гипертрофия островкового аппарата, наступающая под влиянием экстрактов гипофиза, может являться результатом компенсирующего механизма или же чрезмерной компенсации в ответ на действие диабетогенного фактора. Каким бы ни был механизм, низкие сахарные кривые не исключают возможность гиперфункции передней доли. Секреция фолликулостимулирующего гормона нередко усиливается при климаксе этих больных, но иногда наблюдается то же самое и у молодых больных (свыше 40

крысиных единиц/литр). В случаях до климакса обнаруживается удовлетворительное эстрогенное действие при цитологическом исследовании влагалищного мазка. Выделение 17-кетостероидов меняется. По нашим данным, секреция 17-кетостероидов большей частью усиливается у молодых. У больных в климактерическом периоде выделение 17-кетостероидов либо нормальное, либо понижается (истощение?). В одном из наших случаев мы объясняли постепенное снижение выделения фолликулостимулирующего гормона именно истощением функциональных способностей аденогипофиза. Данные определения основного обмена тоже меняются. В стадии «активного» ожирения основной обмен чаще всего понижается и получаются отрицательные цифры. В наших случаях данные определения основного обмена колебались в пределах от -25% до $+22\%$. Специфически-динамическое действие белков, как правило, остается нормальным. Картина крови обычно нормальная.

Консилиум специалистов. Консилиум специалистов обычно не имеет диагностического значения. Наиболее важным следует считать консилиум *невролога-психиатра*. Несмотря на то, что заболевание является гипофизарным, все же первично оно имеет гипоталамическое происхождение. В литературе неоднократно отмечаются случаи возникновения несахарного диабета на почве синдрома Морганьи. Задача невролога заключается именно в выявлении более тонких признаков и вообще признаков, указывающих на участие в процессе центральной нервной системы. *Офтальмолог* может обнаружить склеротические изменения со стороны глазного дна. У двух наших больных из 35 неоднократно возникали приступы глаукомы, и у одного из них обнаружили повышение давления глазного яблока на обеих сторонах. *Нам не верится, что совпадение глаукомы с синдромом Морганьи было бы чистой случайностью.* *Осмотр гинеколога* может дать нам сведения относительно характера менструальных расстройств при проведении бимануального исследования и биопсии.

Стертые формы синдрома Морганьи часто встречаются при климаксе. Во время переходного возраста большинство женщин прибавляет в весе, на лице отмечается рост более грубых волос, повышается кровяное давление, и сахарная кривая приобретает диабетоподобный характер. Психика этих женщин тоже «вирилизуется». Климактерический «тип тещи» является не чем иным, как стертой формой синдрома Морганьи.

С точки зрения *дифференциальной диагностики* приходится считаться с болезнью Кушинга и синдромом Кушинга, кортикогенитальным синдромом, далее, синдромом Ашар—Тьера — «диабет бородатых женщин».

Фронтальный гиперостоз не встречается ни при болезни, ни при синдроме Кушинга, но гирсутизм выражен более сильно, ожирение происходит по «типу Кушинга», и на коже живота обнаруживаются широкие, пурпурные атрофические полосы. Усиливается выделение 11-оксистероидов и в меньшей мере — 17-кетостероидов. При синдроме Кушинга, на периренальной инсуффляции можно обнаружить опухоль коры надпочечников.

Гирсутизм при кортикогенитальном синдроме выражен очень сильно, увеличен клитор и резко усиливается секреция 17-кетостероидов. Гиперостоз не наблюдается.

При синдроме Ашар—Тьера (1921) гиперостоза нет. Сахарный диабет является основным проявлением болезни. Часто имеется цирроз печени. Иногда обнаруживается опухоль надпочечников.

При обзоре литературы в отношении гистологической картины невро-эндокринной системы мы можем встретиться с различными мнениями. *Россие* и *Секретан* (1940) не нашли никаких существенных изменений.

Хеншен (1936, 1938) отметил в части случаев пролиферацию эозинофильных и базофильных клеток аденогипофиза. Он не придавал, однако, значения этим данным, т. к. его больные находились в климактерическом периоде, а климакс может вызвать подобные изменения без наличия синдрома Морганьи. *Морель* (1930, 1937) наблюдал эозинофилию гипофиза, *Ritter* (1939) и *Фаллович* обнаружили базофилию гипофиза и гиперплазию коры надпочечников с богатым содержанием липоидных веществ. *Каваллеро* (1948) обращает внимание на сходство гистологической картины в части случаев с той, что обнаруживается при болезни Кушинга. *Бартелхеймер* (1939) в части случаев обнаружил базофильную аденому и гиперплазию аденогипофиза, но он так же, как и *Фаллович*, обращает внимание на то, что бывают случаи с гистологической картиной дегенеративной гипофункции передней доли гипофиза. *Пенде* (1937) обнаружил изменения на гистологических срезах яичников и щитовидной железы, указывающие на гиперфункцию.

При гистологическом исследовании центральной нервной системы *Морель* (1930, 1937) и *Пенде* (1939) подчеркивают значение заболевания ножки мозга.

При сравнении с данными литературы одного из наших случаев выяснилось, что при этом, наряду с развернутой клинической картиной, налицо все упомянутые в литературе патогистологические изменения. Об аденомах, возникающих одновременно в нескольких эндокринных органах, мы можем прочесть в работе *Мольдауэра* и сотрудников (1954), где они разбирают этот вопрос отчасти на основании собственных наблюдений, отчасти на основании литературных данных. Ни в одном из 28 разобранных ими случаев не было обнаружено одновременное наличие эозинофильной, базофильной и хромофобной аденомы гипофиза, как это наблюдалось в нашем случае. Кроме аденомы гипофиза, были еще обнаружены аденомы в коре надпочечников, околощитовидных и щитовидной железах.

Этот наш случай, принимая во внимание все вышесказанное, является единственным в литературе. На основании регрессивных изменений со стороны гипофиза мы рассматриваем гиперфункцию передней доли гипофиза как «явление высвобождения» (release). Упомянутый случай решающим образом убедил нас в правильности нашего понимания патомеханизма синдрома Морганьи как полной гиперфункции передней доли.

Б) НЕВРОГИПОФИЗАРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Клиническая форма гиперфункции задней доли гипофиза

Олигурия, связанная с задней долей, — болезнь Пархона

Заболевание было открыто *Пархоном* в 1938 году. Вторым случаем заболевания был описан *Джонсом* (1938). После этого в литературе появились сообщения по данному вопросу, связанные с именами *Нобля* и его сотрудников (1938), *Патроно* (1941), *Баха* и *Тако* (1943). Заболевание является как бы зеркальным отображением несахарного диабета. В патомеханизме заболевания, по всей вероятности, играет роль усиленная выработка адиуретина.

В связи с этим ведущими признаками являются: периоды олигурии с отеками, которые сменяются периодами полиурии, при которых организм освобождается от задержанной в нем воды не только усилением диуреза, но и путем поносов. Содержание адиуретина увеличивается как в крови, так и в моче.

Заболевание, связанное с гипофункцией задней доли гипофиза, известно под названием *несахарного диабета* (см. главу о заболеваниях гипоталамического происхождения).

Диагностика и дифференциальная диагностика опухолей, расположенных внутри и вне турецкого седла

Классификация опухолей, расположенных в самом турецком седле или его области, может быть составлена на основании нескольких точек зрения.

С патогистологической точки зрения различаются три большие группы: 1. *аденомы*, 2. *опухоли, происходящие из гипофиза или из различных образований в области гипофиза*, 3. *метастазы злокачественных опухолей из других отдаленных частей тела*.

С точки зрения эндокринологии особенно большое значение имеют аденомы, ибо проявляя эндокринную активность, они могут привести к возникновению эндокринных заболеваний гиперфункционального характера.

С точки зрения топографической классификации различаются опухоли, расположенные 1. *внутри (интраселлярные)* и 2. *вне (экстраселлярные) турецкого седла*. Последние по отношению к турецкому седлу могут быть супра-, инфра-, пред-, пара-, и ретроселлярными.

Симптоматологически опухоли разделяются на две большие группы: 1. *опухоли с эндокринной функцией* и 2. *опухоли без эндокринной функции*. Последние являются не безразличными с эндокринной точки зрения, ибо путем раздражения гипофиза и гипоталамуса или давления на них они могут усиливать или ослаблять эндокринную деятельность.

Клиническая картина и признаки, вызванные гипофизарными опухолями, являются очень пестрыми. 1. Часть симптомов связана с нарушением эндокринной функции, вызванным опухолью. В конечном итоге, все опухоли, с эндокринной функцией или без нее, приводят к расстройству эндокринной функции. Эозинофильные и базофильные аденомы причиняют первичные гиперфункциональные заболевания, которые в далеко зашедшей стадии болезни могут перейти в состояние гипофункции на почве эндокринного истощения. Опухоли, не проявляющие никакой эндокринной активности, оказывая непосредственное давление на гипофиз, могут стать основой возникновения заболеваний гипофункционального характера. В начальной стадии этих заболеваний, благодаря возбуждению паренхиматозных клеток, могут наблюдаться признаки частичной гиперфункции. Опухоли, расположенные в области турецкого седла, вызывая повреждения гипоталамических центров, могут привести к безудержной выработке тропных гормонов, т. е. способствуют возникновению заболеваний гиперфункционального характера. 2. Вторая группа симптомов связана частично с деструкцией седла, частично с непосредственным давлением участков мозга, расположенных вокруг турецкого седла. Последние, конечно, зависят от того, какие участки мозга и какие черепномозговые нервы страдают от давления

опухоли. Могут повреждаться обонятельный, зрительный, тройничный, отводящий и блоковый нервы. Опухоли, врастающие в лобную долю, могут причинять афазию, в то время как опухоли, разрушающие гипоталамические центры обмена веществ, вызывают различные расстройства водно-солевого, жирового, углеводного и белкового обменов и т. п. 3. Большие опухоли, находящиеся главным образом в передней шкале, и опухоли третьего мозгового желудочка вызывают общие симптомы давления на мозг: головные боли, брадикардию и внезапную неукротимую рвоту (центральная рвота). 4. Метастазы злокачественных опухолей вызывают главным образом общие симптомы, как кахексию, анемию и повышение температуры тела.

Ниже мы рассмотрим опухоли, расположенные в самом седле и в его области, по классификации, учитывающей точки зрения упомянутых выше топографической, патогистологической и симптоматической классификаций (рентгеновские снимки седла см. в общей части).

1. *Интраселлярные опухоли.* Такими могут быть *аденомы*, проявляющие эндокринную функцию, как, например, *эозинофильные* и *базофильные* аденомы, симптоматология которых нам уже знакома. *Опухоли без эндокринной функции.* К этой группе относится наиболее часто встречающаяся опухоль — *хромобластная аденома* (несмотря на то, что за последнее время имеются указания на секреторную деятельность некоторых хромобластных клеток). Сюда же, в эту группу причисляются *фарингиомы* и *менингиомы*, редко расположенные интраселлярно. *Псевдоопухоли.* Как таковые рассматриваются *аневризмы седла* и *гидроцефалия, вдающаяся в турецкое седло*.

2. *Экстраселлярные опухоли различной локализации.* Эти опухоли могут происходить из самого седла или от различных образований в области турецкого седла. Таким образом, они могут быть *аденомами*, *краниофарингиомами*, *менингиомами*, *глиомами*, *исходящими из зрительного перекреста*, *астроцитомами*, *холестеатомами* и т. п.

Из интраселлярных опухолей наиболее часто встречаются аденомы, среди которых чаще других встречаются хромобластные аденомы (70%), потом хромофильные аденомы (19%) и гораздо реже смешанные аденомы (11%) (Харкстал и сотр., 1953). Краниофарингиомы составляют 4,5% всех интракраниальных опухолей. Принимая во внимание эти данные, можно сказать, что в случае увеличения размеров турецкого седла скорее всего можно у больного предположить хромобластную аденому. По частоте возникновения следуют хромофильные аденомы, вызывающие либо эозинофильную гиперфункцию (гигантизм, акромегалия), либо базофильную гиперфункцию (болезнь Кушинга), легко дифференцирующиеся от хромобластных аденом по характерным симптомам клинической картины. Хромобластные аденомы большей частью вызывают заболевания передней доли гипофункционального характера (либо полную, либо частичную гипофункцию, т. е. низкий рост или болезнь Симмондса).

Некоторые интраселлярные опухоли оставляют настолько характерные отпечатки на турецком седле, что распознавать их можно на основании картины седла. *Эозинофильные аденомы* расширяют седло главным образом продольно и вглубь (рис. 19). Вход в турецкое седло даже суживается. Спинка и задние клиновидные отростки всегда видны. Бугорок седла часто подтачивается и передние клиновидные отростки загибаются назад в виде клюва. На дне седла отмечается периостеальное разрастание кости. *Хромобластные аденомы* и *рак* расширяют седло главным образом в передне-заднем



Рис. 102. Артериограмма у больного аневризмой основания мозга

направ
битемп
занные
ного п
Ане
тогда,
дается
ния се

подни
с сам
гемиа
диагн
В
цефа.
наше
мозг,
расст
К
дают
ширя
вающ
случ

направлении (рис. 23). Отмечается выраженная атрофия кости. Кроме битемпоральной гемианопсии часто выявляются центральные скотомы, связанные с тем, что папилломакулярный пучок идет по задней части зрительного перекреста.

Аневризмы причиняют возникновение эндокринных симптомов лишь тогда, когда разрушая стенку седла прорываются туда. Такое явление наблюдается очень редко. Аневризмы никогда не вызывают равномерного расширения седла в виде баллона. Один из передних клиновидных отростков обычно

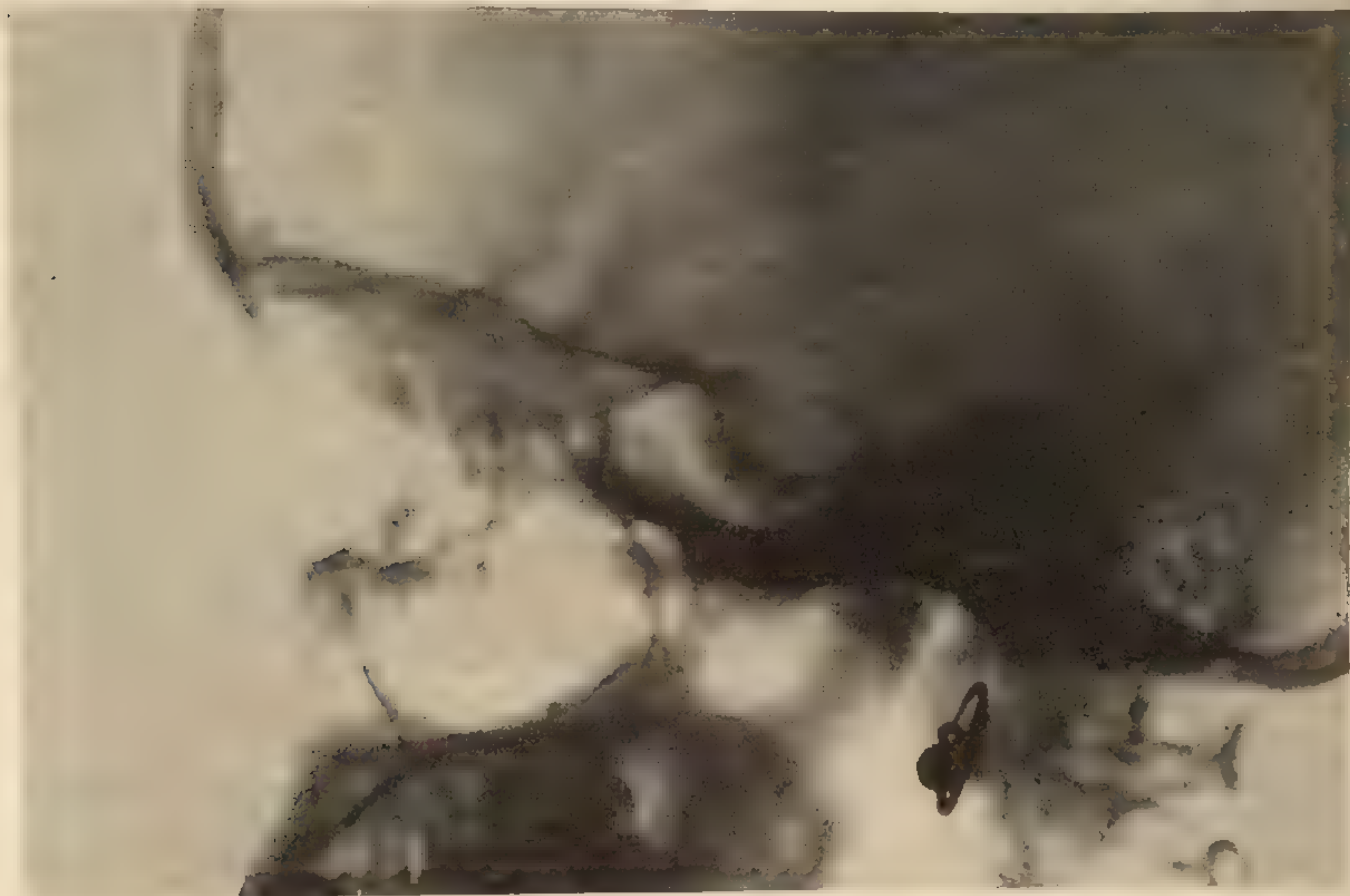


Рис. 103. Турецкое седло при внутренней гидроцефалии

поднимается и позже подвергается деструктивным изменениям. Аневризмы с самого начала вызывают гомонимную или частичную, неправильную гемианопсию, в зависимости от расположения. Артериография облегчает диагноз.

В отношении дифференциально-диагностических признаков гидроцефалических изменений седла (рис. 103) мы ссылаемся на общую часть нашей книги. В клинической картине преобладают признаки давления на мозг, возможно, преждевременного полового созревания, в других случаях расстройство роста, ожирение или дефекты умственных способностей.

Краниофарингиомы встречаются в любом возрасте, чаще всего наблюдаются у детей. Опухоль, расположенная в самом седле, равномерно расширяет его. Нередко она врастает в турецкое седло сверху. Медленно развивающиеся опухоли обладают склонностью к обызвествлению. В большинстве случаев обнаруживается супраселлярное обызвествление (рис. 24а).

Если обызвествление обнаруживается внутри равномерно расширенного седла, то оно наверняка находится в хромофобной аденоме. Развиваясь супраселлярно, опухоль достигает третьего мозгового желудочка и вызывает гидроцефалию. Для точного диагноза рекомендуется сделать вентрикулографию.

Менингиомы возникают главным образом у взрослых. Опухоль чаще всего подтачивает бугорок, не вызывая расширения самого седла. Часто причиняет зрительную атрофию и гемианопсию, последняя чаще всего является несимметричной.

Основные характеристики *экстраселлярных опухолей* суммируются в нижеследующем:

Супраселлярные опухоли могут происходить от мозговых оболочек, основания мозга, нервов, кровеносных сосудов, соседних участков мозга и ножки гипофиза. Опухоль растет сверху вниз и расширяет вход в седло и седло в сагиттальном направлении. Так как опухоль как бы врастает в турецкое седло сверху, дно его остается нетронутым, не расширяется и пазуха основной кости тоже не изменяется. Сильно повреждаются спинка седла и передние клиновидные отростки. Эти изменения возникают медленно (главным образом опухоль Эрджейма, т. е. краниофарингиомы) и в них нередко обнаруживаются обширные обызвествления (рис. 24а). Классический *синдром зрительного перекреста* причиняется именно этими супраселлярными опухолями. Этот синдром характеризуется тем, что битемпоральная гемианопсия комбинируется с двухсторонней атрофией зрительного нерва и расширением входа в седло при полной сохранности дна. Опухоли сначала растут на одной стороне и только позже распространяются на противоположную сторону. Этим объясняется, что вначале односторонняя атрофия зрительного нерва впоследствии становится всегда двухсторонней. Синдром зрительного перекреста вызывается чаще всего менингиомами. В диагностике супраселлярных опухолей энцефалография имеет огромное значение.

Инфраселлярные опухоли, как правило, представляют собой злокачественные новообразования, исходящие от эпифаринкса. В виде тени, врастающей в пазуху основной кости, они нередко обнаруживаются уже на «пустом» рентгеновском снимке (рис. 25). Они могут разрушать дно седла, и в таких случаях спинка седла и задние клиновидные отростки первоначально остаются неповрежденными. Изменения поля зрения возникают лишь тогда, когда опухоль начинает расти в направлении над входом седла.

Предселлярные опухоли, исходящие от твердой мозговой оболочки или от решетчатой пластинки, приводят к аносомии и атрофии зрительного нерва вследствие давления, оказанного ими непосредственно в этой области. На рентгеновском снимке сразу бросается в глаза разрушение передних клиновидных отростков (рис. 27).

Параселлярные опухоли являются отчасти настоящими опухолями, например менингиомами или аденомами, вырастающими сбоку из турецкого седла, отчасти псевдотуморами, т. е. аневризмами. Последние легко обнаруживаются на простом рентгеновском снимке, если в них имеется отложение извести. Необызвествленные аневризмы хорошо обнаруживаются на артериографии. Симптомы связаны отчасти с деструктивными изменениями костей: параселлярные опухоли разрушают седло обычно несимметрично. Другая часть симптомов связана с повреждениями мягких частей. Часто повреждаются обонятельный, тройничный, блоковый и отводящий нервы. Иногда возникает афазия (рис. 26).

Ретроселлярные опухоли, в соответствии со своим расположением, скорее всего разрушают спинку седла и задние клиновидные отростки и часто сопровождаются несахарным диабетом (рис. 28).

Внутренняя гидроцефалия расширяет вход в турецкое седло. Седло уплощается, но основная кость остается неизменной (рис. 103). В отношении более тонких дифференциально-диагностических признаков мы ссылаемся на главу рентгенодиагностики в общей части.

Литература

- Achard, C.—Thiers, F., Le virilisme pileire et son association à l'insuffisance glycolitique (diabète des femmes à barbe). Bull. Acad. méd. (Paris) 86, 51 (1921).
- Aird, R. B., Experimental Exophthalmos and Associated Myopathy Induced by Thyrotropic Hormone. Ann. Intern. Med. 15, 564 (1941).
- Albers-Schönberg, H., E., Projektions-Röntgenbilder einer seltenen Knochenerkrankung. Fortsch. Röntgenstr. 7, 158 (1903/04).
- Albright, F.—Parson, W.—Bloomberg, E. Cushing's Syndrome Interpreted as Hyperadrenocorticism Leading to Hyperglucocortecogenesis; Results of Treatment with Testosterone Propionate. J. Clin. Endocr. 1, 357 (1941).
- Allen, H.—Wiles, P., The Role of the Pituitary Gland in Pregnancy and Parturition. I. Hypophysectomy. J. Physiol. (London) 75, 23 (1932).
- Alpers, B. J., Hyperthermia Due to Lesions in the Hypothalamus. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 35, 30 (1936).
- Alslev, J., Akromegalie und Neurofibromatose. Ärztl. Wschr. 6, 542 (1951).
- Anderson, E.—Haymaker, W., Elaboration of Hormones by Pituitary Cells Growing in vitro. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 33, 313 (1935).
- Anderson, E.—Haymaker, W., Prolonged Survival of Adrenalectomized Rats Treated with Sera From Cushing's Disease. Science 86, 545 (1937).
- Anderson, E.—Haymaker, W.—Joseph, M., Hormone and Electrolyte Studies of Patients with Hyperadrenocortical Syndrome (Cushing's Syndrome). Endocrinology 23, 398 (1938).
- Anderson, E.—Haymaker, W., Adrenal Cortical Hormone (Cortin) in Blood and Urine of Patients with Cushing's Disease. Proc. Soc. exper. Biol. (N. Y.) 38, 610 (1938).
- Anderson, E.—Haymaker, W., Influence of the Hypothalamus on Sexual Function. J. Amer. med. Wom. Ass. 3, 402 (1938).
- Anderson, N. L., Laurence—Moon—Biedl Syndrome; Case report with Complete Autopsy. J. Clin. Endocr. 1, 905 (1941).
- Anderson, R.—Haymaker, W.—Rappaport, H., Seminiferous Tubule Failure Associated with Degenerative Change in the Hypothalamus; Clinicopathologic Report of Case of Reactive Gliosis of Floor of third Ventricle. Amer. Pract. and Digest. Treat. 1, 40 (1950).
- Anselmino, K. J.—Herold, L.—Hoffman, F., Über die pankreatrope Wirkung von Hypophysenvorderlappenextrakten. Klin. Wschr. 12, 1245 (1933).
- Arner, B.—Luft, R.—Olivecrona, H.—Sjögern, B., Successful Treatment of a Case of Cushing's Syndrome by Elektrocoagulation of the Hypophysis. J. Clin. Endocr. Metab. 13, 1101 (1953).
- Aron, M., Action de la Préhypophyse sur le thyroïde chez le cobaye. C. R. Soc. Biol. (Paris) 102, 682 (1929).
- Aron, M., Endocrinologie Physiologique. Masson (1950) Paris.
- Arsdel, P. P. van—Williams, R. H., Simmonds Disease: Evaluation of Certain Laboratory Tests Used in Diagnosis. Am. J. Med. 20, 4 (1956).
- Ascheim, S.—Zondek, B., Hypophysenvorderlappen und Ovarialhormon im Harn von Schwangeren. Klin. Wschr. 6, 1322 (1927).
- Aschner, B., Über die Funktion der Hypophyse. Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. 146, 1 (1912).
- Ashby W. R.—Stewart, R. M.—Watkin, J. H., Chondro-Osteodystrophy of Hurler Type (Gargoylism); Pathological Study. Brain 60, 149 (1937).
- Astapenko, M. G., Clinical Manifestations of Side Effects of Hormones in Clinical Management of Internal Diseases. Soviet. Med. 23, 68 (1959).
- Astwood, E. B., Regulation of corpus luteum Function by Hypophyseal Luteotrophin. Endocrinology 28, 309 (1941).

- Atkinson, F. R. B., Acromegaly Description of Papers Reported in 1935, 1936, 1937. *Endocrinology* 20, 245 (1938).
- Atwell, W. J., On the Nature of the Pigmentation Changes Following Hypophysectomy in the Frog Larva. *Science* 44, 48 (1919).
- Babinski, J., Tumeur de corps pituitaire sans acromégalie et avec arrêt de développement des organes génitaux. *Rev. Neurol. (Paris)* 8, 531 (1900).
- Bach, I.—Takó, J., Ein durch die gesteigerte Ausscheidung des antidiuretischen Hormons der Hypophyse verursachtes Krankheitsbild., *Klin. Wschr.*, 22, 493 (1943).
- Bailey, P.—Cushing, H., Studies in Acromegaly; Microscopical Structure of Adenomas in Acromegalic Dyspituitarism (Fugitive Acromegaly) *Amer. J. Path.* 4, 545 (1928).
- Балакишина В. Л.: Современные проблемы эндокринологии в свете учения И. П. Павлова. *Терапевт. Арх.* 23 (1951).
- Balasquide, L. A., Case of Chondrodystrophic Nanism with Delivery by Cesarean Section. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 30, 430 (1935).
- Baló, J., Über Nekrosen des Hypophysenvorderlappens und ihre Folgen. *Beitr. Path. Anat. u. 2. allg. Path.* 72, 599 (1923/24).
- Balze, de la, F. A.—Reifenstein, E. C. jun.—Albright, F., Differential Blood Counts in Certain Adrenal Cortical Disorders (Cushing's Syndrome, Addison's Disease and Panhypopituitarism). *J. Clin. Endocr.* 6, 312 (1946).
- Bard, P., Diencephalic Mechanism for Expression of Rage with Special Reference to the Sympathetic Nervous System. *Amer. J. Physiol.*, 84, 490 (1928).
- Bardet, G., Thèse pour le doctorat en médecine sur syndrome d'obésité congénitale avec polydactylie et rétinite pigmentaire. Le Grand, Paris 1920.
- Bargmann, W.—Scharrer, E., The Site of Origin of Hormones of the Posterior Pituitary. *Amer. Sci.* 39, 255 (1951).
- Barnes, B. O.—Regan, J. F., Relation of Anterior Pituitary to Carbohydrate Metabolism. *Endocrinology* 17, 522 (1933).
- Barris, R. W.—Ingram, W. R., The Effect of Experimental Hypothalamic Lesions upon Blood Sugar. *Amer. J. Physiol.* 114, 555 (1936).
- Bartelheimer, H., Die Hyperostosis frontalis interna als Symptom des hypophysären Diabetes. *Dsch. med. Wschr.* 65, 1129 (1939).
- Bartolotti, цит.: Pende, N., Krankheitsbilder bei Veränderung des Schädelinnern. *Münch. med. Wschr.* 84, 855 (1937).
- Bauer, H. G., Endocrine and other Clinical Manifestation of Hypothalamic Disease. A Survey of 60 Cases, with Autopsies. *J. Clin. Endocr. Metab.* 14, 13 (1954).
- Bauer, J., Überfunktion des gesamten Nebennierensystems ohne anatomischen Befund. *Wien. klin. Wschr.* 43, 582 (1930).
- Bauer, J., Die Pathophysiologie der Hypophyse. *Wien. klin. Wschr.* 49, 673 (1936).
- Bauer, W.—Aub, J. C., Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism; Influence of Pituitary Gland. *J. Clin. Invest.* 29, 295 (1941).
- Becks, H.—Collins, D. A.—Asling, C. N.—Simpson, M. E.—Li C. H.—Evans, H. M., The Gigantism Produced in Normal Rats by Injection of the Pituitary Growth Hormone; Skeletal Changes: Skull and Dentition. *Growth* 12, 55 (1948).
- Behrens, L. H.—Barr, D. P., Hyperpituitarism Beginning in Infancy: the Alton Giant. *Endocrinology* 16, 120 (1932).
- Benda, C., Beiträge zur normalen und Pathologischen Histologie menschlichen Hypophysis cerebri. *Berlin. Med. Wschr.* 37, 1205 (1900).
- Benda, C. E., Endocrine Aspects of Mongolism. *J. Clin. Endocr.* 2, 737 (1942).
- Benedict, F. G.—Homans, J., The Metabolism of the Hypophysectomized Dog. *J. Med. Res.* 25, 409 (1911/12).
- Benedict, E. B.—Putnam, T. J.—Teel, H. M., Early Changes Produced in Dogs by the Injections of Sterile Active Extract from Anterior Lobe of Hypophyses. *Amer. J. med. Sci.* 179, 489 (1930).
- Bergeim, O.—Stewart, F. T.—Hawk, P. B., A Study of the Metabolism of Calcium, Magnesium, Sulphur, Phosphorus and Nitrogen in Acromegaly, *J. Exp. M.* 20, 218 (1914).
- Bergmann, G.—Frey, W.—Schwiegk, M., Handbuch der inneren Medizin. Neurologie. I. Teil, Springer Verlag. 1953. 3. Vegetatives Systems. Oskar Gagel, 453—703.
- Bevan, P. G.—Thornton, K. R., Mixed Adrenogenital-Cushing Syndrome Following Thyroidectomy. *Lancet* 273, 909 (1957).
- Bickel, W. H.—Chormley, R. K.—Camp, J. D., Osteogenesis Imperfecta. *Radiology* 40, 145 (1943).
- Bield, A., Geschwisterpaar mit adiposo-genitaler Dystrophie. *Dtsch. med. Wschr.* 48, 1630 (1922).

- Bisset, G. W.—Lee, J.—Bromvich, A. F., Oxytocic and Antidiuretic Activity in Blood from the Internal Jugular Vein in Man. *Lancet* 272, 1129 (1956).
- Bisset, G. W.—Lee, J., Oxytocic and Antidiuretic Activity in Blood from the Conscious Subjects. *Lancet* 273, 770 (1957).
- Быков, К. М.—Алексеев-Бергман И. А.—Балакшина, В. Л.: цит. Баранов В. Г.: Современные проблемы эндокринологии в свете учения И. П. Павлова. *Терапевт. Архив* 23 (1951), вып. 1, стр. 3.
- Blotner, H., Amount of Iodine in Blood and Urine in Patients with Diabetes Insipidus. *Amer. J. med. Sci.* 203, 708 (1942a).
- Blotner, H., Inheritance of Diabetes Insipidus. *Amer. J. med. Sci.* 204, 261 (1942b).
- Blum, L.—Schwab, H., Diabète acromégalique et insuline. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*. 89, 165 (1923).
- Bogaert, van, A., Hypothalamus et réactions cardiovasculaires d'origine centrale. *Arch. int. pharmacodyn.* 53, 137 (1936).
- Bogaert, van, A., Hypothalamus und zentralnervöse Blutdruckregulation. *Wien. klin. Wschr.* 49, 1061 (1936).
- Bogaert, van, L.—Borremans, P., La forme familiale de la rétinite pigmentaire avec cécité et obésité dite cérébrale (première observation anatomique). *Ann. Méd.* 39, 54 (1936).
- Boon, A. A., Comparative Anatomy and Physiopathology of the Autonomic Hypothalamic Centers. (De Erven F. Bohn) Haarlem 1938.
- Borsos-Nachtnebel, Ö., A hyperostosis frontalis internárol (Вопросы hyperostosis frontalis interna). Работы съезда Общества венгерских патологов, 1939, Cеред.
- Braier, B.—Morea, R., Métabolisme azoté endogène des rats hypophysoprives. *C. R. Soc. Biol. Paris.* 119, 881 (1935).
- Brain, W. R., Diseases of the Nervous System. London (Oxford U. Press) Ed. 2. 1940. Ed. 4. 1950.
- Bramwell, B., Case of Pancreatic Infantilism; Results of Treatment. *Scot. M. and S. J. Edinburgh.* 14, 321 (1904).
- Брейтман М. Я.: Клиническая семиотика и дифференциальная диагностика эндокринных заболеваний. Медгиз, Л. 1949.
- Brobeck, J. R., Mechanism of Development of Obesity in Animals with Hypothalamic Lesions. *Physiol. Rev.* 26, 541 (1946).
- Brobeck, J. R.—Magoun, H. W.—Ranson, S. W., Insulin Sensitivity of Monkeys after Section of Hypophyseal Stalk. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 42, 622 (1939).
- Brooks, C. M., Hypothalamus and Obesity. *Med. J. Aust.* 7, 327 (1948).
- Brousseau, K., Mongolism. Baltimore. Williams and Wilkins 1928.
- Brown, G. D.—Thompson, W. H., Diabetic Child; Analytic Study of his Development. *Amer. J. Dis. Child.* 59, 238 (1940).
- Brown, W. E. jun.—Ryngerson, E. H., Procedure for Diagnosis of Diabetes Insipidus. *Proc. Mayo Clin.* 19, 67 (1944).
- Buchem, F. S. O., van, Die Cushingsche Krankheit. *Acta med. Scand.* 108, 544 (1941).
- Buday, K., Über die hypophysäre Kachexie. *Klin. Wschr* 2, 902 (1923).
- Buescher, цит.: Weinberger, M.—Grant, F. C., Precocious Puberty and Tumours of Hypothalamus; Report of Case and Review of Literature, with Pathophysiologic Explanation of Precocious Sexual Syndrome. *Arch. intern. Med.* 67, 762 (1941).
- Burdenko, N.—Mogilnitzki, B., Zur Pathogenese einiger Formen des runden Magen-Darmgeschwürs. *Z. ges. Neurol. Psychiat.* 103, 42 (1926).
- Burgess, W. W. Harvey, A. M.—Marshall, E. K. jun., Site of the Antidiuretic Action of Pituitary Extract. *J. Pharmacol.* 49, 237 (1933).
- Burn, J. H.—Ling, H., Effect of Pituitary Extract and Adrenalin on Ketonuria and Liver Glycogen. *Quart. J. Pharm.* 2, 1 (1929).
- Burt, A. S., The Human Hypophysis in Ovarin Stromal Hyperplasia and Pregnancy-Cancer. *J. Clin. Endocr.* 7, 1227 (1954).
- Buschke, A.—Casper, W., Die traumatische Ätiologie und die Begutachtung der symmetrischen Lipomatose. *Klin. Wschr.* 8, 880 (1929).
- Cappel—Dott: цит.: Le Gros Clark, The Hypothalamus, 1938.
- Carter, A. C.—Robbins, J., Use of Hypertonic Saline Infusions in the Differential Diagnosis of Diabetes Insipidus and Psychogenic Polydipsia. *J. Clin. Endocr.* 7, 753 (1947).
- Cavallero, C., Sulla natura e significato di alcune sindromi climacteriche (Sindrome di Morgagni, abito cushingoide). — The Nature and Significance of Certain Climacteric Syndromes (Morgagni's Syndrome); and a Syndrome Resembling Cushing's Disease. *Athena*, 1453 (1948).
- 59.—Ref. Excerpta med. (Amst.), sect. III., 212 (1949).
- Cawadias, A. P., Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine. London 1947.
- Chester, W.—Chester, E. M., Vertebral Column in Acromegaly. *Amer. J. Roentgenol.* 44, 552 (1940).

- Chout, L. K., Osteogenesis Imperfecta, Report of 12 Cases. *Amer. J. Roentgenol.* 45, 850 (1941).
- Christian, H. E., Defect in Membranous Bones, Exophthalmus and Diabetes Insipidus; an Unusual Syndrome of Dyspituitarism, a Clinical Study, in *Contributions to Medical and Biological Research. Dedicated to Sir William Osler*, New York. Hoeber 7, 390 (1919).
- Cleveland, D.—Davis, L., Further Studies on the Effect of Hypothalamic Lesions upon Carbohydrate Metabolism. *Brain* 59, 459 (1936).
- Clifton, W. M.—Frank, A. A.—Freeman, S., Osteopetrosis (marble bones). *Amer. J. Dis. Child.* 56, 1020 (1938).
- Cluxton, H. E. jun.—Bennet, W. A.—Power, M. H.—Kepler, E. J., Cushing's Syndrome without Adenomatous or Hyperplastic Changes in Pituitary Body or Adrenal Cortices and Complicated by Alkalosis, Report of Case with Necropsy. *J. Clin. Endocr.* 6, 61 (1945).
- Coggeshall, C.—Root, H. F., Acromegaly and Diabetes Mellitus., *Endocrinology* 26, 1 (1940).
- Cohen, H.—Dible, J. A., Pituitary Basophilism Associated with Carcinoma of Anterior Lobe of Pituitary Gland. *Brain* 59, 395 (1936).
- Cohen, V., Un cas de maladie de Cushing ou adénome basophile de l'hypophyse; ses rapports avec la grossesse. *Tunisie Méd.* 31, 76 (1946).
- Collip, J. B., Corticotropic (Adrenotropic) Thyrotropic and Parathyrotropic Factors. *JAMA* 115, 2073 (1940).
- Cooley, T. B.—Witwer, E. R.—Lee, P., Anaemia in Children with Splenomegaly and Peculiar Changes in the Bones, Report of Cases, *Amer. J. Dis. Child.* 34, 347 (1927).
- Cooper, I. S.—Crevier, P. H., Neurogenic Hypernatremia and Hyperchloremia. *J. Clin. Endocr. Metab.* 12, 821 (1952).
- Cooper, I. S., Disorders of Electrolyte Metabolism in Disease of the Central Nervous System. *Neurology* 3, 119 (1953).
- Courville, C.—Mason, V. R., Heart in Acromegaly. *Arch. Intern. Med.* 61, 704 (1938).
- Craig, J.—Cran, B. S., Basophil Adenoma of Pituitary Gland. *Quart. J. Med.* 3, 57 (1934).
- Crooke, A. C., Change in Basophil Cells of Pituitary Gland Common to Conditions which Exhibit Syndrome Attributed to Basophil Adenoma., *J. Path. Bact.* 41, 339 (1935).
- Crooke, A. C. Callow, R. K., Differential Diagnosis of Form of Basophilism (Cushing's Syndrome), Particularly by Estimation of Urinary Androgens, *Quart. J. Med.* 8, 233 (1939).
- Crooke, A. C., Endocrine Glands and Growth., *Schweiz. med. Wschr.* 83, 194 (1953).
- Csernay, L.—Kovács, K.—Dávid, M.—Horváth, I.—László, F.—Julesz, M., Adatok a xylose ürítés befolyásolására patkányban (Данные о воздействии на выделение ксилозы у крыс). *Kísérletes Orvostudomány* 13, 65 (1961).
- Cumings, J. N., Creatine Metabolism in Relation to Pituitary Tumours. *Brain* 67, 265 (1944).
- Cunningham, J. F., Obstetric Shock and Pituitary Ischaemia. *Irish. J. med Sci.* 268, 270 (1948).
- Currier, F. P.—Frantz, C. H.—Meer, van der R., Reduction of Growth Rate in Gigantism Treated with Testosterone Propionate, *JAMA* 117, 515 (1941).
- Cushing, H., Basophil Adenomas of Pituitary Body and their Clinical Manifestations (Pituitary Basophilism). *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 50, 137 (1932a).
- Cushing, H., Papers Relating to the Pituitary Body, Hypothalamus and Parasympathetic Nervous System, Springfield III. (Charles C. Thomas) (1932b).
- Cushing, H., «Dyspituitarism», 20 Years Later with Special Consideration of Pituitary Adenomas *Arch. Intern. Med.* 51, 487 (1933).
- Daily, W. J. R.—Ganong, W. F., The Effect of Ventral hypothalamic Lesions on Sodium and Potassium Metabolism in the Dog. *Endocrinology* 62, 442 (1958).
- D'Amour, M. C.—Keller, A. D., Blood Sugar Studies Following Hypophysectomy and Experimental Lesions of the Hypothalamus. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 30, 1175 (1933).
- Daughaday, W. H.—Jaffe, H.—Williams, R. H., Adrenal Cortical Hormone Excretion in Endocrine and Nonendocrine Disease as Measured by Chemical Assay. *J. Clin. Endocr.* 8, 244 (1948).
- Davidoff, L. M., Studies in Acromegaly. III. Anamnesis and Symptomatology in 100 Cases. *Endocrinology* 10, 461 (1926).
- Davidoff, L. M.—Cushing, H., Studies in Acromegaly Disturbances of Carbohydrate Metabolism., *Arch. Intern. Med.* 39, 751 (1927).
- Davison, C.—Selby, N. E., Hypothermia in Cases of Hypothalamic Lesions., *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 33, 570 (1935).

Deakins, M. L., Sterone Propionate
Cushing's Syndrome
De Bruin, H., Étude
Deryn, F. A., T
Aspects Obes
Amer. J. med
Dej, F. L., Genit
Eminence, A
Dierck, F., Eff
(Paris) 13, St
Dobyns, B. M., St
in Various T
Relationship
Dobyns, B. M., P
10, 1202 (19
Dobyns, B. M.,
as Distinct fr
Dobyns, B. M.,
Patients Suf
(1954).
Dorfman, R. I.,
Allied Condit
Dott, N. M., Ba
13, 314 (1925
Dougherty, T. F.,
Proc. Soc. ex
Dougherty, T. F.,
Function. Ro
Other Cellula
Dougherty, T. F.,
Secretion on
56, 28 (1944)
Dougherty, T. F.,
Pituitary-Ad
Downs, W. G. ju
(1929).
Dragula, R., Hyp
91, 387 (194
Dubois, E. L., Cur
of Corticoste
Dexamethasone
Dubreuil, R.—Ma
Ejlkemann, G.—A
fizienzen nac
Eisenhardt, L.—T
Basophilism,
Ellis, R. W. B.,
Opacities, H
(1936).
Ellis, R. W. B.,
of Laurence
Elsom, K. A.—G
Effect of Pi
Small Intest
Emery, F. E.—A
of Pituitary
Endrőczy, E.—K
endokrin ma
comatuecko
Orvostud. 8
Endrőczy, E.—A
physien-Neb

- Deakins, M. L.—Friedgood, H. B.—Ferrebee, J. W., Some Effects of Testosterone, Testosterone Propionate, Methyltestosterone, Stilbestrol and X-ray Therapy in Patient with Cushing's Syndrome., *J. Clin. Endocr.* 4, 376 (1944).
- De Brun, H., Étude sur l'infantilisme palustre. *Rev. de méd.* 30, 802 (1910).
- Dercum, F. X., Three Cases of Hitherto Unclassified Affection Resembling in its Grosser Aspects Obesity, but Associated with Special Nervous Symptoms; Adiposis Dolorosa., *Amer. J. med. Sci.* 104, 521 (1892).
- Dey, F. L., Genital Changes in Female Guinea Pigs Resulting from Destruction of Median Eminence. *Anat. Rec.* 87, 85 (1943).
- Dierck, F., Effet de l'oestrone sur la rickettsiose et la brucellose expérimentale. *Ann. Endocr.* (Paris) 13, 277 (1952).
- Dobyns, B. M., Studies on Exophthalmos Produced by Thyrotropic Hormone; Changes Induced in Various Tissues and Organs (Including Orbit) by Thyrotropic Hormone and their Relationship to Exophthalmos. *Surg. Gynec. Obst.* 82, 609 (1946).
- Dobyns, B. M., Present Concepts of Pathologic Physiology of Exophthalmos. *J. Clin. Endocr.* 10, 1202 (1950).
- Dobyns, B. M.—Steelman, S. L., The Thyroid Stimulating Hormon of the Anterior Pituitary as Distinct from the Exophthalmos Producing Substance, *Endocrinology* 52, 795 (1953).
- Dobyns, B. M.—Wilson, L. A., An Exophthalmos-Producing Substance in the Serum of Patients Suffering from Progressive Exophthalmos. *J. Clin. Endocr. Metab.* 14, 1393 (1954).
- Dorfman, R. I.—Wilson, H. M.—Peters, J. P., Differential Diagnosis of Basophilism and Allied Conditions., *Endocrinology* 27, 1 (1940).
- Dott, N. M.—Bailey, P., A Consideration of the Hypophyseal Adenomata. *Brit. J. Surg.* 13, 314 (1925).
- Dougherty, T. F.—White, A., Effect of Pituitary Adrenotropic Hormone on Lymphoid Tissue. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 53, 132 (1943a).
- Dougherty, T. F.—White, A., Influence of Hormones on Lymphoid Tissue Structure and Function. Role of Pituitary Adrenotropic Hormone in Regulation of Lymphocyte and Other Cellular Elements of Blood. *Endocrinology* 35, 1 (1944).
- Dougherty, T. F.—White, A.—Chase, J. H., Relationship of the Effect of Adrenal Cortical Secretion on Lymphoid Tissue and on Antibody Titer, *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 56, 28 (1944).
- Dougherty, T. F.—White, A., Evaluation of Alterations Produced in Lymphoid Tissues by Pituitary-Adrenal Cortical Secretion, *J. Lab. clin. Med.* 32, 584 (1947).
- Downs, W. G. jun., Studies in Sex: Interstitial Cells in Gigantism. *Amer. J. Path.* 5, 295 (1929).
- Dragula, R., Hypophysärer Nanismus mit schwerem Diabetes mellitus. *Wien. med. Wschr.* 91, 387 (1941).
- Dubois, E. L., Current Therapy of Systemic Lupus Erythematoses. A Comparative Evaluation of Corticosteroids and their Side-Effects with Emphasis on Fifty Patients Treated with Dexamethasone. *JAMA* 173, 1633 (1960).
- Dubreuil, R.—Martini, L., Congrès International de Physiologie. Bruxelles. Août 1956.
- Ejlkemann, G.—Müller-Jäger, F., Über das Auftreten von Hypophysenvorderlappen-Insuffizienzen nach starken Postpartum-Blutungen., *Arch. Gynäk.* 168, 867 (1939).
- Eisenhardt, L.—Thompson, K. W., Brief Consideration of Present Status of So-Called Pituitary Basophilism, with Tabulation of Verified Cases. *Yale J. Biol. Med.* 11, 507 (1939).
- Ellis, R. W. B., Skeldon, W.—Capon, N. B., Gargoylism (chondro-osteo-dystrophy), Corneal Opacities, Hepatosplenomegaly and Mental-Deficiency., *Quart. J. Med.* 5, 119 (1936).
- Ellis, R. W. B.—Law, F. B., Infantilism, Obesity and Retinal Dystrophy «Forme Fruste» of Laurence—Moon—Biedl Syndrome., *Arch. Dis. Childh.* 16, 105 (1941).
- Elsom, K. A.—Glenn, P. M.—Drossner, J. L., Intubation Studies of Human Small Intestine: Effect of Pitressin and of Amphetamine (Benzedrine) Sulphate on Motor Activity of Small Intestine and Colon., *Amer. J. dig. Dis.* 6, 593 (1939).
- Emery, F. E.—Atwell, W. J., Hypertrophy of the Adrenal Glands Following Administration of Pituitary Extract., *Anat. Rec.* 58, 17 (1933).
- Endrőczy, E.—Kovács, S.—Lissák, K., A hypothalamus ingerlésének hatása a somaticus és endokrin magatartásra krónikus kísérletekben (Влияние раздражения гипоталамуса на соматическое и эндокринное поведение в условиях хронического опыта). *Kísérletes Orvostud.* 8, 504 (1956).
- Endrőczy, E.—Mess, B., Einfluß von Hypothalamusläsionen auf die Funktion des Hypophysen-Nebennierenderen-Systems. *Endokrinologie* 33, 1 (1955).

- Endrőczy, E. — Mess, B. — Kovács, S. — Jakab, Á., Hypothalamuslaesiók befolyása a hypophysis-mellékvesekéregrendszer működésére (Влияние повреждений гипоталамуса на деятельность системы гипофиз—кора надпочечников). *Kísérletes Orvostud.* 8, 180 (1956).
- Engel, A., Growth Disturbance in Juvenile Diabetes. *Nord. Méd.*, 33, 25 (1947).
- Erdélyi, J., A sinus sphenoidalis árnyékoltságáról hypophysis tumoros betegekben (О затемнении пазухи основной кости у больных опухолью гипофиза). *Magyar Röntgen Közlöny* 2 (1927).
- Erdélyi, J., Über die Beschattung des Sinus sphenoidalis bei Hypophysentumoren. *Fortschr. Röntgenstr.* 37, 674 (1928).
- Erdélyi, J., A hypophysis-tumorokkal kapcsolatos röntgenelváltozások diagnostikai értékeléséről (Диагностическая оценка рентгенологических изменений в связи с опухолями гипофиза). *Magyar Röntgen Közlöny* 5—6 (1928).
- Erdélyi, J., Diagnostische Verwertung der mit Hypophysengeschwülsten zusammenhängenden Röntgenveränderungen. *Fortschr. Röntgenstr.* 38, 280 (1928).
- Erdélyi, J., A fokozott agynyomás által okozott koponya-elváltozásokról (Об изменениях черепа вследствие усиленного мозгового давления). *Magyar Röntgen Közl.* 5—6 (1929).
- Erdélyi, J., Schädelveränderungen bei gesteigertem Hirndruck. *Fortschr. Röntgenstr.* 42, 153 (1930).
- Erdélyi, J., Die Röntgendiagnostik der Hypophysengeschwülste. *Fortsch. Röntgenstr.* 51, 125 (1935).
- Erdélyi, J., личное сообщение, 1955.
- Erdélyi, J. — Scholtz, A., A kis sella turcica morphológiája és diagnostikája (Морфология и диагностика маленького турецкого седла). *Orvosi Hetilap* 77, 25 (1928).
- Erdélyi, J. — Scholtz, A., Morphologie und Diagnostik des kleinen Türkensattels., *Klin. Wschr.* 7, 1857 (1928).
- Erdheim, J., Nanosomia pituitaria. *Beitr. Path. Anat.* 62, 302 (1916).
- Erdheim, J., Über Wirbelsäuleveränderungen bei Akromegalie. *Virchows Arch. Path. Anat.* 281, 198 (1931).
- Escamilla, R. F., Diagnostic Significance of Urinary Hormone Assays, Report of Experience with Measurements of 17-Ketosteroids and Follicle Stimulating Hormone in the Urine. *Ann. Intern. Med.* 30, 249 (1949).
- Escamilla, R. F. — Lissner, H., H., Simonds's Disease; Clinical Study with Review of Literature; Differentiation from Anorexia Nervosa by Statistical Analysis of 595 Cases, 101 of which Were Proved Pathologically. *J. Clin. Endocr.* 2, 65 (1942).
- Escomel, E., La plus jeune mère du monde., *Presse méd.* 47, 875 (1939).
- Eser, S. — Tüzüncü, O., A propos de l'inactivation et de l'augmentation dans l'organisme de l'hormone mélanophore à l'état normal et dans certaines conditions pathologiques. *Ann. Endocr. (Paris)* 13, 905 (1953).
- Eser, S. — Tüzüncü, O., Gebelik ve melanofor hormon (La grossesse et l'hormone mélanophore. (Tip fakültesi mecmuan'ın. 16, 555 (1953). (Резюме на французском языке.)
- Essex, H. E. — Wegria, R. — Herrick, J. F. — Mann, F. C., Effect of Certain Drugs on Coronary Blood Flow of Trained Dog. *Amer. Heart J.* 19, 554 (1940).
- Evans, E. J., Diabetogenic Principle of Anterior Pituitary. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 30, 1370 (1933).
- Evans, H. M. — Long, J. A., The Effect of the Anterior Lobe Administered Intraperitoneally upon Growth Maturity and Oestrus Cycles of the Rat., *Anat. Rec.* 21, 62 (1921).
- Evans, H. M. — Simpson, M. E. — Lyons, W. R., Influence of Lactogenic Preparations on Production of Traumatic Placentoma in Rat., *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 46, 586 (1941).
- Evans, H. M. — Simpson, M. E. — Li, C. H., The Gigantism Produced in Normal Rats by Injection on the Pituitary Growth Hormone; Body Growth and Organ Changes., *Growth* 12, 15 (1948).
- Evans, H. M. — Astling, C. W. — Simpson, M. E. — Brecks, H., The growth of Hypophysectomized Female Rats Following Chronic Treatment with Pure Pituitary Growth Hormone. *Growth* 13, 191 (1949).
- Fallovich, G., Considerazioni su alcuni casi iperostosi frontale interna. — Notes on some cases of hyperostosis frontalis interna. *Cervello* 27, 1 (1951). — Ref. *Excerpta Medica* I, Sect. V. 468 (1951).
- Farber, J. E., Simmonds's Disease (Pituitary Cachexia); Report of Case. *Ann. Intern. Med.* 13, 2171 (1940).
- Farrel, M. J. — Maloney, J. D. — Yakovlev, P. I., Morquio's Disease Associated with Mental Defect. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 48, 456 (1942).

- Farris, E. J.*, Increase in Lymphocytes in Healthy Persons under Certain Emotional States. Amer. J. Anat. 63, 297 (1938).
- Fazekas, J. Gy.*, Mellékvesetültengés kísérleti előidézése ammoniákkal (Получение гиперплазии коры надпочечника нашатырем, в эксперименте). Magy. Orv. Arch. 40, (1939) 4. — A mellékveseműködés fokozásáról. (О стимуляции деятельности коры надпочечников). Magy. Orv. Arch. 42, 2. (1941).
- Fellinger, K.*, Klinische und experimentelle Untersuchungen über des Verhalten und die Bedeutung des thyreotropen Hormons im Blute. Wien. Arch. inn. Med. 29, 375 (1936).
- Fevold, H. L.*, Synergism of Follicle Stimulating and Luteinizing Hormones in Producing Estrogen Secretion. Endocrinology 28, 33 (1941).
- Fevold, H. L.* — *Hisaw, F. L.* — *Hellbaum, A.* — *Hertz, R.*, Sex Hormones of the Anterior Lobe of the Hypophysis; Further Purification of Follicular Stimulating Factor and Physiological Effects on Immature Rats, Rabbits. J. Amer. Physiol. 104, 710 (1933).
- Filipp, G.* — *Szentiványi, A.* — *Mess, K.*, Anaphylaxia and Nervous System. Acta Med. Acad. Sc. Hung. 3, 163 (1952).
- Fink, E. B.*, Diabetes Insipidus; Clinical Review and Analysis of Necropsy Reports. Arch. Path. 6, 102 (1928).
- Fisher, C.* — *Ingram, W. R.* — *Hare, W. K.* — *Ranson, S. W.*, The Degeneration of the Supra-optico-Hypophyseal System in Diabetes Insipidus. Anat. Rec. 63, 29 (1936).
- Fiszhaut-Zeldovicz, L.*, Macrogénitosomie précoce chez un enfant atteint d'encéphalopathie chronique diffuse. Rev. neurol. (Paris) 72, 188 (1939).
- Foerster* и сотр.: цит. *Horányi, B.*, Die Pathologie des hypothalamisch-hypophysären Systems. Fortschr. Neurol. 16, 175 (1944).
- Forbes, W.*, Carcinoma of the Pituitary Gland with Metastases to the Liver in Case of Cushing's Syndrome., J. Path. Bact. 59, 137 (1947).
- Ford, F. R.* — *Guild, H.*, Precocious Puberty Following Measles, Encephalo-Myelitis and Epidemic Encephalitis. Bull. Johns Hopk. Hosp. 60, 192 (1937).
- Fortier Cl.*, Studies on the Control of ACTH Release by Means of Hypophyseal Transplants. Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology Vol. 4. The Blakiston Company New York (1952). 124.
- Forster, G. L.* — *Smith, P. E.*, Hypophysectomy and Replacement Therapy in Relation to Basal Metabolism and Specific Dynamic Action in the Rat. J. Amer. med. Ass. 87, 2151 (1926).
- Fraja, A.* — *Martini, L.*, Alcune osservazioni sul passaggio in circolo dell'ormone tireotropo. Arch. int. Pharmacodyn. 93, 167 (1953).
- Frank*: цит. *Cawadias*, 1947.
- Franke, C.*, The Gonads in the Laurence — Moon — Bield Syndrome., J. Clin. Endocr. 10, 108 (1950).
- Fraser, R. W.* — *Forbes, A. P.* — *Albright, F.* — *Sulkowitch, H.* — *Reifenstein, E. C. R.*, Colorimetric Assay of 17-Ketosteroids in Urine: Survey of this Test in Endocrine Investigation, Diagnosis and Therapy, J. Clin. Endocr. 1, 234 (1941a).
- Fraser, R. W.* — *Albright, F.* — *Smith, P. H.*, Value of Glucose Tolerance-Test, Insulin Tolerance Test and Glucose-Insulin Tolerance Test in Diagnosis of Endocrinologic Disorders of Glucose Metabolism. J. Clin. Endocr. 1, 297 (1941b).
- Freeman, R. G.*, Intestinal Infantilism of Herter. Tr. Asses. Am. Physicians. 26, 423 (1911).
- Freud, J.* — *Levie, L. H.* — *Kroon, D. B.*, Observations on Growth (Chondrotrophic) Hormone and Localisation of its Point of Attack., J. Endocrinol. 1, 56 (1939).
- Freyberg, R. H.* — *Barker, P. S.* — *Newburgh, L. H.* — *Coller, F. A. A.*, Pituitary Basophilism (Cushing's Syndrome); Report of Verified Case, with Discussion of Differential Diagnosis and Treatment. Arch. Intern. Med. 58, 187 (1936).
- Freyberg, R. H.* — *Grant, R. L.*, Calcium and Phosphorus Metabolism in Verified Case of Pituitary Basophilism. Arch. Intern. Med. 58, 213 (1936).
- Freyberg, R. H.* — *Newburgh, L. H.*, Obesity and Energy Exchange in Verified Case of Pituitary Basophilism., Arch. Intern. Med. 58, 229 (1936).
- Фридберг, Д. Е.*: Эндокринные синдромы после физической травмы. Клин. Мед. 29 (1951) 24.
- Friedgood, H. B.*, Experimental Exophthalmos and Hyperthyroidism in Guinea-Pigs; Clinical Course and Pathology, Bull. Johns Hopk. Hosp. 54, 48 (1934).
- Friedgood, H. B.*, The Effect of an Alkaline Extract of the Anterior Hypophysis upon the Weight of the Spleen and Adrenal Glands and upon the Blood Calcium Level. Endocrinology 20, 159 (1936).
- Friedgood, H. B.* — *Williams, R. H.*, Textbook of Endocrinology., H. B. Saunders Comp. Philadelphia, 1950. chapter 10. 669.
- Fröhlich, A.*, Ein Fall von Tumor der Hypophysis cerebri ohne Akromegalie. Wien. klin. Wchschr. 15, 883 (1901).

- Fuller, C. J. — Russel, D. S., Chromophobe Adenoma of Pituitary Associated with Cushing's Syndrome with Histological Report. *Lancet* 2, 181 (1936).
- Fulton, M. N. — Cushing, H., The Specific Dynamic Action of Protein in Patients with Pituitary Disease. *Arch. Intern. Med.* 50, 649 (1932).
- Fulton, J. P. — Ingraham, F. D., Emotional Disturbances Following Experimental Lesions of the Base of the Brain., (Pre-chiasmal.) *J. Physiol.* 67, 27 (1929). цит. Fulton, J. P., *Physiology of the Nervous System*. Oxford University Press, 1943.
- Gaarenstrom, J. H. — Hublé, J. — De Jongh, S. E., The «Diabetogenic» Activity of Growth-Promoting Pituitary Extracts in Rats. *J. Endocr.* 6, 71 (1949).
- Gaebler, O. H. — Price, W. H., Effects of an Anterior Pituitary Growth Preparation on Protein Metabolism. *J. biol. Chem.* 121, 497 (1937).
- Garas, Zs. — Parády, Z., Hypophysis hátsólebenykvonat hatása a chlor-ürítésre emberen (Действие экстракта задней доли гипофиза на выделение хлора у человека). *Orv. Hetilap* 8. 95 (1954).
- Gardiner-Hill, H., Abnormalities of Growth and Development; Clinical and Pathological Aspect (Oliver-Sharpey Lecture). *Brit. Med. J.* 1, 1241 (1937).
- Geddes, A. C., Abnormal Bone Growth in the Absence of Functioning Testicles. *Proc. roy. Soc. Edinb. Pt. I.* 37, 100 (1910/11).
- Geiling, E. M. K. — Oldham, F. K., Neurohypophysis. *J. Amer. med. Ass.* 116, 302 (1941).
- Gemzell, C. A. — Ikkos, D. — Luft, R., Untersuchungen über Stoffwechselwirkungen des menschlichen Wachstumshormons. *Endokrinologie* 36, 216 (1958).
- Gemzell, C. A., Demonstration of Growth Hormone in Human Plasma. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 1049 (1959).
- Генес, С. Г.: О центрально-нервном механизме влияния гормонов. *Усп. современной биологии* 2, 229 (1953).
- Gerhs, I., Reabsorption of Water, during Pituitary Antidiuresis. *J. Pharmacol. and Exp. Therapy* 52, 231 (1934).
- Gershberg, H. — Heinemann, H. O. — Stumpf, H. H., Renal Function Studies and Autopsy Report in a Patient with Gigantism and Acromegaly. *J. Endocr. Metab.* 17, 377 (1957).
- Gibson, R. B. — Magers, E. J. — Dulaney, H., Blood Sugar Curves in Diabetes Insipidus and in Habitual and Experimental Excessive Water Drinking. *Endocrinology* 11, 341 (1927).
- Gierke, von, E., Über Speicherungen und Speicherungskrankheiten (Thesaurismosen). *Med. Klin.* 27, 576, 611 (1931).
- Gilford, H., Progeria, a Form of Senilism. *Practitioner* 73, 188 (1904).
- Gill, A. M., Treatment of Cushing's Syndrome with Large Doses of Oestrin., *Lancet* 2, 70 (1937).
- Glatzel, H. — Banke, W., Hypophysärer Zwergwuchs mit Diabetes mellitus. *Klin. Wschr.* 21, 571 (1942).
- Globus, J. H. — Kühlenbreck, H., Tumors of the Striatohalamic and Related Regions; their Probable Source of Origin and More Common Forms. *Arch. Path. (Chicago)* 34, 674 (1942).
- Goecke, H., Zur Entstehung der Störungen der weiblichen Genitalfunktion bei der Cushing-schen Krankheit. *Wien. med. Wschr.* 90, 571 (1940a).
- Goecke, H., Über die Ausscheidung des Hypophysenvorderlappensexualhormons und des Follikelhormons im Urin beim Cushing'schen Syndrom. *Arch. Gynäk.* 170, 332 (1940b).
- Gold, E. M. — Di Raimondo, V. C. — Forscham, P. H., Quantitation of Pituitary Corticotropin Reserve in Man by Use of an Adrenocortical 11- β -Hydroxylase Inhibitor (SU 4885). *Metabolism* 9, 3 (1960).
- Goldberg, M. B. — Lissner, H., Acromegaly; Consideration of its Course and Treatment. Report of 4 Cases with Autopsies; Pituitary Adenoma. *J. Clin. Endocr.* 2, 477 (1942).
- Gordon, G. S. — Li, C. H. — Bennet, L. L., Effect of Adrenocorticotrophic Hormone on Urinary Nitrogen Excretion in the Normal Rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 62, 103 (1946).
- Góth, E., Aminosavak folliculusérlelő hatása (Влияние аминокислот на созревание фолликулов). Кандидатская диссертация. Budapest 1955.
- Góth, E. — Bencze, E. — Borsodi, L. — Lengyel, L., Untersuchungen über die Rolle des Hypophysenvorderlappens im Eiweißstoffwechsel. *Ztschr. für Vitamin-, Hormon- u. Fermentforsch.* 6, 269 (1954).
- Göttche, O., Ein Fall von «hepatischem Infantismus». *Mschr. Kinderheilk.* 35, 505 (1927).
- Gráf, F., Личное сообщение, 1955.
- Grattan, J. F. — Jensen, H., Effect of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone and of Various Adrenal Cortical Principles on Insulin Hypoglycemia and Liver-Glycogen. *J. biol. Chem.* 135, 511 (1940).

- Gray, H., The Minneapolis Giant. *Ann. intern. Med.* 10, 1669 (1937).
- Gray, C. H. — Lunnon, J. B. — Pond, M. H. — Simpson, S. L., Steroid Studies in Normal and Adipose Children. *J. clin. Endocr. Metab.* 16, 473 (1956).
- Greeley, P. O., Sugar Utilization of Hypophysectomized Rabbits, *Endocrinology* 27, 317 (1940).
- Greene, J. A., Alteration of Carbohydrate Metabolism in Hypopituitarism in Man. *Federal Proceedings* 6, Part 2, 115 March (1947).
- Green, J. D., Histology of the Hypophyseal Stalk and Median Eminence in Man with Special Reference to Blood Vessels, Nerve Fibres and Peculiar Neurovascular Zone in this Region. *Anat. Rec.* 100, 273 (1948).
- Greer, M. A., The Role of the Hypothalamus in the Control of Thyroid Function. *J. Clin. Endocr.* 12, 1259 (1952).
- Grollman, A. — Geiling, E. M., The Cardiovascular and Metabolic Reactions of Man to the Intramuscular Injection of Posterior Pituitary Liquid (Pituitrin), Pitressin and Pitocin. *J. Pharmacol* 46, 447 (1932).
- Gruber, C. M. — Robinson, P. I., The Influence of Pituitary «Extract Vasopressin» and «Oxytocin» upon the Intact Intestine in Unanesthetized Dogs. *J. Pharmacol* 36, 203 (1929).
- Guillain, G. — Lechelle, P. — Garcin, R., La polyglobulie de certains syndromes hypophysaires et hypophyso-tubériens. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 106, 515 (1931).
- Guillain, G. — Lechelle, P. — Garcin, R., La polyglobulie avec ou sans érythrose de certains syndromes hypophyso-tubériens. *Ann. Méd.* 31, 100 (1932).
- Guillan — Sigwald: — цит. Cawadias, A. P., *Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine*. 1947.
- Guillemin, R., Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships in the Production of Pituitary Hormones in vitro. *Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships. A Symposium.* 46, Charles C. Thomas Publisher. 1956.
- Guillemin, R. — Hearn, W. R. — Cheek, W. R. — Householder, D. E., Isolation from the Hypothalamus of a Substance which Stimulates Release of ACTH in vitro. *Feder Proc.* 15, 84 (1956).
- Guillemin, R. — Rosenberg, B., Humoral Hypothalamic Control of Anterior Pituitary: A Study with Combined Tissue Cultures. *Endocrinology* 57, 599 (1955).
- Gull, W., 1868: цит. Cawadias, 1947, 273.
- Guthrie, J. S. — Barger, J. A., The Effect of Drugs on Different Segments of the Intestine of Man. *Surg. Gynec. Obstet.* 63, 743, (1936).
- Hall, O. — Kellett, O. E. — Stephanson, G. E., Cushing's Syndrome; Report of Case in which no Endocrine Tumor was Found., *Lancet* 1, 862 (1939).
- Halmi, N. S., Two Types of Basophils in the Anterior Pituitary of the Rat and their Respective Cytophysiological Significance. *Endocrinology* 47, 289 (1950).
- Hamburger, C. — Bang, F. — Nielsen, J., Studies on Gonadotropic Hormones in Cases of Testicular Tumors (Attempt of Classification of Testicular Tumors on Basis of their Hormonal, Histological and Clinic-Radiological Properties). *Acta Path. microbiol. scand.* 13, 75 (1936).
- Hand, A., General Tuberculosis. *Tr. Path. Soc.* 16, 282 (Philadelphia, 1893).
- Hanes, F. M. — Mc Bryde, A., Identity of Sprue, Nontropical Sprue and Celiac Disease. *Arch. Intern. Med.* 58, 1 (1936).
- Hankis, J., Glandutrin refrakternek látszó diabetes insipidus (Случай несахарного диабета, кажущегося рефрактерным на воздействие гландутрина). *Orv. Hetilap* 98, 852 (1957).
- Hankis, J., Diabetes insipidus betegek Pitressin-inaktiválása (Инактивация питрессином больных несахарным диабетом). *Magy. Belorv. Arch.* 11, 16 (1958).
- Hann, F., Über die Bedeutung der Hypophysenveränderungen bei Diabetes insipidus. *Frankfurt. Ztschr. f. Path.* 21, 337 (1918).
- Hannsen, P., Cushing Syndrome. Report of a Case Treated with X-ray. *Acta med. Scand.* 89, 517 (1936).
- Hanström, B., Transportation of Colloid from the Neurosecretory Hypothalamic Centres of the Brain into the Blood Vessels of the Neural Lobe of the Hypophysis. *Kungl. Fysiogr. Sällsk. i. Lund Förhandl.* 22, 1952. Nr. 6 — Kühlenbeck 1954.
- Hare, R. S. — Hare, K. — Phillips, D. M., Renal Extraction of Chloride by Normal and by Diabetes Insipidus Dog. *Amer. J. Physiol.* 140, 334 (1943).
- Harris, G. W., Stimulation of the Supraoptico-Hypophyseal Tract in the Conscious Rabbit with Currents of Different Wave Form. *J. Physiol. (London)* 107, 412 (1948a).
- Harris, G. W., Electrical Stimulation of the Hypothalamus and the Mechanism of Neural Control of the Adenohypophysis. *J. Physiol. (London)* 107, 418 (1948b).
- Harris, G. W., The Excretion of an Antidiuretic Substance by the Kidney after Electrical Stimulation of the Neurohypophyses in the Unanaesthetized Rabbit. *J. Physiol. (London)* 107, 430 (1948c).

- Harris, G. W., Neural Control of the Pituitary Gland. *Physiol. Rev.* 28, 139 (1948d).
- Harris, G. W., The Hypothalamus and Water Metabolism. *Proc. Roy. Soc. Med.* 41, 661 (1948e). Section of Endocrinology 17.
- Harris, G. W., Hypothalamic Control of the Anterior Lobe of the Hypophysis. *Hypothalamic-Hypophyseal Interrelationships. A Symposium.* 5. 31. Charles C. Thomas Publisher 1956.
- Hasenclever, Hypertrophische Lebercirrhose mit chronischem Icterus und Milztumor bei drei Kindern derselben Eltern. *Klin. Wschr.* 35, 997 (Berlin 1898).
- Haymaker, W.—Anderson, E., Hypothalamus; Present Conceptions; Functions and Clinical Syndromes of Hypothalamus. *Int Clin.* 2, 253 (1940).
- Haynal, I.—Gráf, F.—Matsch, J., A polycythaemia kezeltése a hypophysis-hypothalamus rendszer működésének paraoxypriophenonnal való csökkentése révén (Лечение полицитемии путем понижения работы гипоталамо-гипофизарной системы параксипропиофеноном). *Orv. Hetilap* 94, 1 (1953).
- Haynal, I., A hypophysis-diencephalon rendszer korrelációs zavarán alapuló kórképek (Заболевания, основанные на расстройствах корреляции гипофизарно-диэнцефальной системы). Доклады медико-биологического отдела АНВ 6, 307 (1955).
- Heinbecker, P., Pathogenesis of Cushing's Syndrome. *Medicine (Baltimore)* 23, 225 (1944).
- Hejtmancik, M. R.—Bradfield, J. Y.—Herrmann, G. R., Acromegaly and the Heart: a Clinical and Pathologic Study. *Ann. inter Med.* 34, 1445 (1951).
- Heller, C. G., Prepuberal Hypogonadotropic Eunuchoidism; Criteria for Diagnosis and Discussion of Pathological Physiology and Treatment. *Proc. Amer. Fed. clin. Res.* 2, 97 (1945).
- Heller, C. G.—Nelson, W. O., Classification of Male Hypogonadism and a Discussion of the Pathologic Physiology, Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocr.* 8, 345 (1948).
- Henderson, W. R., Sexual Dysfunction in Adenoma of the Pituitary Body. *Endocrinology* 15, 111 (1931).
- Henschen, F., Le «syndrome de Morgagni» (hyperostose frontale interne, virilisme, adipose). *Ann. Anat. Path. méd.-clin.* 13, 943 (1936).
- Henschen, F., Über die verschiedenen Formen von Hyperostose des Schädeldachs. *Act. Path. microbiol. scand. Supp.* 37, 236 (1938).
- Herter, C. A., On Infantilism from Chronic Intestinal Infection Characterized by The Overgrowth and Persistence of Flora of the Nursling Period. Macmillan, New York 1908.
- Hertz, W., Zur Pathogenese der Glykogenespeicherkrankheit. *Klin. Wschr.* 12, 1144 (1933).
- Herzog, F., Über ein charakteristisches Sympton der Akromegalie. *Klin. Wschr.* 4, 1445 (1925).
- Hetényi, G., Az anyagcserebetegségek kór- és gyógytana (Патология и лечение болезней обмена веществ). MOKT, Budapest 1933.
- Hetényi, G., Untersuchungen über die Entstehung der Fettsucht. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 179, 134 (1936).
- Hetényi, G., A gastroduodenális fekélybetegségek időszerű gyakorlati kérdéseiről (Об актуальных практических вопросах гастродуоденальной язвенной болезни). *Orv. Hetilap* 82, 543 (1938).
- Hetényi, G.—Kalapos, I., A gyomorfekély keletkezése (Возникновение язвы желудка). *Orvostud. Közlem.* 3, 585 (1942).
- Hetényi, G.—Kalapos, I., A gyomorfekély keletkezése (Возникновение язвы желудка). *Orvostud. Közlem.* 5, 284 (1944).
- Hetényi, G.—Magyar, I., Idegrendszer és fekélyképződés (Нервная система и возникновение язв). *Orv. Lapja* 2, 529 (1946).
- Hetherington, A. W., Production of Hypothalamic Obesity in Rats Already Displaying Chronic Hypopituitarism. *Amer. J. Physiol.* 140, 89 (1943).
- Hetherington, A. W.—Ranson, S. W., Hypothalamic Lesions and Adiposity in the Rat. *Anat. Rec.* 78, 149 (1940).
- Hetzel, K. S., Glykosuria in Acromegaly. *Lancet* 1, 440 (1926).
- Hild, W., Neurosecretion in the Central Nervous System. *Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships. A Symposium* 17. Charles C. Thomas Publisher 1956.
- Himwich, H. C.—Keller, A. A., Effect of Stimulation of Hypothalamus on Blood Sugar. *Amer. J. Physiol.* 93, 658 (1930).
- Hochsinger, K., Die Prognose der angeborenen Syphilis. *Zschr. d. inn. Med. u. Kinderh.* 5, 84 (Berlin 1940).
- Hoffmann, F.—Anselmino, K. J., Das Fettstoffwechselhormon des Hypophysenvorderlappens: Stoffwechselwirkungen und Regulationen des Hormons. *Klin. Wschr.* 10, 2383 (1931).
- Hofmeister, цит. Lichtwitz, L., Pathologie der Funktionen und Regulationen. Leyden 1936.

- Hogben, L. T., The Pigmentary Effector System. IV. A Further Contribution to the Role of Pituitary Secretion in Amphibian Color Response. *Brit. J. exp. Biol.* 1, 249 (1923—24).
- Hohlweg, W.—Daume, E., Lokale hormonelle Beeinflussung des Hypophysen-Zwischenhirn-Systems bei Hähnen. *Endokrinologie* 37, 95 (1959).
- Hollán, Zs.—Mess, B., — цит. Hollán, Zs., Кандидатская диссертация. Budapest, 1955.
- Holló, I.—Julesz, M., Неопубликованные данные 1955.
- Holló, I.—Julesz, M.—Erdélyi, J., A Morgagni Syndrom (Синдром Морганьи). *Magy. Belorv. Arch.* 7, 65 (1954).
- Holló, I.—Szatmári, E., A másodlagos hypopituitarismus (Вторичный гипопитуитаризм). *Magy. Belorv. Arch.* 11, 106 (1958).
- Horányi-Hechst, B., Die Pathologie des hypothalamisch-hypophysären Systems. *Fortschr. Neurol.* 15, 175 (1944).
- Horneck, K., Zur Klinik des Morbus Cushing. *Z. klin. Med.* 129, 191 (1935).
- Horrax, G.—Hurxthal, L. M.—Hare, H. F.—Younghusband, O., Неопубликованные данные (Hurxthal—Musulin, Tome I. 156. 1953).
- Houssay, B. A.—Biasotti, A.—Rietti, C. T., Action diabétogène de l'extrait antéhypophysaire. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 111, 479 (1932).
- Houssay, B. A.—Biasotti, A.—Mazzocco, P.—Sammartino, R., Action de l'extrait antéhypophysaire sur les surrénales. *C. R. Soc. Biol. (Paris)*, 114, 737 (1933).
- Howara, R. P.—Sniffen, R. C.—Simmons, F. A.—Albright, F., Testicular Deficiency; a Clinical and Pathologic Study. *J. Clin. Endocr.* 10, 121 (1950).
- Humberd, C. D., Gigantism; Report of Case. *JAMA* 108, 544 (1937).
- Hume, D. M., Role of Hypothalamus in Pituitary Adrenal Cortical Response to Stress. *J. Clin. Invest.* 28, 790 (1949).
- Hurler, G., Über einen Typ multipler Abartungen, vorwiegend am Skelettsystem. *Kinderheilk. Orig.* 24, 220 (1920).
- Hurxthal, L. M., Treatment of Gigantism; Observations on Pituitary Giant for 6 Years; *J. Clin. Endocr.* 3, 12 (1943).
- Hurxthal, L. M., Hypogenitalism during the Usual Time Puberty. *JAMA* 136, 12 (1948).
- Hurxthal, L. M.—Dee, J. F., Acromegaly. *Lahely Clin. Bull.* 3, 196 (1944).
- Hurxthal, L. M.—Horrax, G.—Hare, H. F.—Poppen, J. L., The Treatment of Acromegaly. *J. Clin. Endocr.* 9, 126 (1949).
- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., Clinical Endocrinology. I—II. J. B. Lippincott Comp. Philadelphia 1953.
- Hutchinson, W. M., The Pituitary Gland as a Factor in Acromegaly and Gigantism. *N. Y. med. J.* 72, 89 (1900).
- Hutchinson, J., Congenital Absence of Hair and Mammary Glands with Atrophic Condition of the Skin and its Appendages. *Medico-Chir. Tr. Roy. Med. and Chir. Soc.* 69, 473 (1886).
- Hval, E., Case of Syphilitic (Gummatous) Meningitis with Changes in Pituitary Gland (Dystrophia Adiposogenitalis). *Acta Derm.-venerol. (Stockholm)* 18, 64 (1937).
- Иценко Н. М., Известия Донского государственного университета. Цит.: Breitmann, 206, 1925.
- Ingalls, T. H., Pathogenesis of Mongolism. *Amer. J. Dis Child.* 73, 279 (1947).
- Ingle, D. J., Production of Glycosuria in Normal Rat by Means of 17-Hydroxy-11-Dehydrocorticosterone. *Endocrinology* 29, 649 (1941).
- Jackson, I., Acromegaly, Partial Removal of Acidophil Adenoma of Pituitary Followed by 2 Pregnancies. *Proc. roy. Soc. Med.*, 36, 356 (1943).
- Jacobi, J.—Tigges, F., Zur Pathogenese des Cushing-Syndroms. *Münch. med. Wschr.* 86, 1665, (1939).
- Jailer, J. W., A fluorometric Method for the Clinical Determination of Estrone and Estradiol. *J. Clin. Endocr.* 8, 564 (1948).
- Jensen, H.—Grattan, J. F., Identity of Glycotropic (Anti-Insulin) Substance of Anterior Pituitary Gland. *Amer. J. Physiol.* 128, 270 (1940).
- John, H. J., Spontaneous Disappearance of Diabetes. *JAMA* 85, 1629 (1925).
- John, H. J., The Possible Relationship Between Acromegaly and Diabetes; with a Report of three Cases. *Arch. Int.* 37, 489 (1926).
- Jones, E. I., A new Syndrome Apparently due to Overactivity of the Posterior Pituitary. *Lancet* 234, 11 (1938).
- Jones, G. M., Diabetes Insipidus; Clinical Observations in 42 cases. *Arch. Intern. Med.* 74, 81 (1944).
- Jores, A., Untersuchungen über die Funktion des Pigmenthormons im Warmblüterorganismus, die Wirkungen des Hormons auf Temperatur und Blutzucker bei intraventrikulärer Injektion beim Kaninchen. *Z. ges. exp. Med.* 97, 207 (1935).

- Jores, A., Die Bedeutung der Hypophyse für die Entstehung des Hochdrucks insbesondere der essentiellen Hypertonie., *Klin. Wschr.* 15, 841 (1936).
- Julesz, M., Új eljárás a hypophysis gonatrop működésének ingerlésére (Новый способ раздражения гонадотропной функции гипофиза). *Orvostud. Közlem.* 1, 10 (1949).
- Julesz, M., Neues Verfahren zur Stimulation der gonadotropen Funktion der Hypophyse. *Schweiz. med. Wschr.* 72, 541 (1942a).
- Julesz, M., Újabb szempont a hypophysaer infantilizmus orvoslásában (Новая точка зрения в лечении гипофизарного инфантилизма). *Orvostud. Közlem.* 3, 374 (1942b).
- Julesz, M., B₁ vitamin és a hypophysis mellsőlebeny közötti kapcsolat (Связь витамина B₁ с передней долей гипофиза). *Orvostud. Közlem.* 3, 333 (1942c).
- Julesz, M., Zusammenhang zwischen Vitamin-B₁ und Hypophysenvorderlappen. *Schweiz. med. Wschr.* 73, 41 (1943).
- Julesz, M., B₁-vitamin hatása ivarérett nőstény nyulak hypophysisére (Влияние витамина B₁ на гипофиз половозрелых кроликов-самок). *Orv. Lapja* 7, 135 (1945).
- Julesz, M., A hypothalamus-hypophysis rendszer belgyógyászati vonatkozásai (Отношение гипоталамо-гипофизарной системы к клинике внутренних болезней). *Orv. Lapja* 4, 913 (1948).
- Julesz, M., Effect of Ketosis and Vitamin B₁ on the Activity of the Anterior Lobe of the Pituitary. *Acta Med. Hung.* 2, 3 (1949).
- Julesz, M., Неопубликованные данные 1951/52.
- Julesz, M., The Role of Peripheral Endocrine Glands in the Genesis of Hypothalamic-Pituitary Diseases. *Acta Med. Hung.* 13, 153 (1959).
- Julesz, M. — Csillag, M. — Méhes, Gy., A B₁-vitamin újabb alkalmazási területe az endokrinológiában (Новая область применения витамина B₁ в эндокринологии). *Orv. Hetilap* 91, 3. (1950).
- Julesz, M. — Csizmadia, M. — Megyesi, P., Újabb adatok a B₁-vitamin és a szénhidrátanyagcsere közötti összefüggés kérdéséhez (Новые данные к вопросу о взаимосвязи между витамином B₁ и углеводным обменом). *Magy. Belorv. Arch.* 2, H. 4. (1949).
- Julesz, M. — Faragó, J., Corpus callosum lipoma különös esete (Своеобразный случай липомы corpus callosum). *Orv. Hetilap* 90, 5 (1949).
- Julesz, M. — Gábor, Gy. — Megyesi, P., A B₁-vitamin mint antidiabetogén tényező (Витамин B₁, как антидиабетогенный фактор). *Magy. Belorv. Arch.* 7, H. 2. (1948).
- Julesz, M. — Holló, I., Toxoplasmosis okozta dystrophia adiposogenitalis (Адиפозогенитальная дистрофия на почве токсоплазмоза). Неопубликованный случай, 1955.
- Julesz, M. — Holló, I., I., Sekundaer basophilismus (Вторичный базофилизм). Неопубликованные данные 1955.
- Julesz, M. — Holló, I., Praepubertásos basophilismus (Препубертатный базофилизм). Неопубликованные данные 1955.
- Julesz, M. — Holló, I. — Jellinek, H. — Erdélyi, J., Contribution à la pathogénie et à la clinique du syndrome de Morgagni. *Sem. Hôp* 33, No. 1 (Paris 1957).
- Julesz, M. — Holló, I. — Jellinek, H. — Szinai, Gy., Morgagni-syndroma II. közl. (Синдром Морганьи. II сообщение). *Magy. Belorv. Arch.* 8, 58 (1955).
- Julesz, M. — Holló, I. — Szatmári, E., A pubertás körüli basophilismus mint klinikai egység (Базофилизм пубертатного возраста, как клиническая единица). *A Magyar Tud. Akad. Osztályközl.* 8, 133 (1957).
- Julesz, M. — Holló, I. — Szatmári, E. — Romhányi, Gy., Hypophysis transplantatio hatása a Masugi-nephritisre (Действие пересадки гипофиза на нефрит типа Масуги). *Magyar belorv. Arch.* (1955a).
- Julesz, M. — Holló, I. — Winkler, E. — Szatmári, E., Неопубликованные данные. (1955b).
- Julesz, M. — Kovács, K. — Dávid, M. A. — Macher, A., The Effect of Hyaluronidase on the Neuroendocrine System. The I. Internat. Endocrinology Congress in Copenhagen. Short Comm. 164 (1960).
- Julesz, M. — Megyesi, P., B₁-vitamin hatása hypophysis-transplantált nyulak vércukorgörbéjére (Влияние витамина B₁ на поведение сахарных кривых у кроликов после пересадки гипофиза). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 4 (1949).
- Julesz, M. — Julesz-Winkler, E., B₁-vitamin hatása ivarérett nőstény nyulak és patkányok hypophysisére és csontosodására (Влияние витамина B₁ на гипофиз и процессы окостенения у кроликов и крыс, находящихся в стадии полового созревания). *Orv. Lapja* 2, 582 (1946).
- Julesz, M. — Julesz-Winkler, E., Ketogen étrend hatása a hypophysis mellsőlebeny szénhidrátanyagcserére ható anyagainak elválasztására (Влияние кетогенной диеты на секрецию веществ передней доли гипофиза, действующих на углеводный обмен). *Orv. Lapja* 3, 11 (1947).

Julesz, M. — S. stimulálás
mona pere
Julesz, M. — S. tényező (1954)
1, 52 (1954)
Julesz, M. — S. (Действие)
(1956).
Julesz, M. — W. weiblicher
Julesz, M. — Z. гипофизар
Jungck, E. C. filtration
7, 1 (1947)
Kallmann, F. choidism.
Kaufman, H. talis). Ber
Kehrer, Endok
Kehrer, E., Da
heilk. 55,
Keith, A., Ab
(1913).
Keith, cit. C.
Kellgren, J. H.
Quart. J.
Kennedy — Gri
Keppler, E. J.,
Keppler, E. J. —
Adrenal C
bolic Stu
8, 499 (1
Key, J. A., E
Surg. (Cl
Kinsell, L. W
Between
and Giga
megaly a
Kirshbaum, J
Lobe; Cl
Klinefelter, H
mastia,
Stimulat
Klinefelter, H
Normal
logical D
Klöppner, K
lappen-2
Knaus, H., l
Wien 19
Knies, P. T.
Intern.
Koether, B.,
147 (19
Korpássy, E.
Kraus, E. J.
zueinan
(1914).
Kraus, E. J.
physen
logische

- Julesz, M.—Szatmári, É., A hypophysis elülsőlebeny adrenocorticotrop elválasztásának stimulálása ketosissal (Стимуляция кетозом секреции адренокортикотропного гормона передней долей гипофиза). *Orv. Hetilap* 92, (1951).
- Julesz, M.—Szatmári, É.—Holló, I.—Szuszekár, J., Hyaluronidase, mint antithyreotrop tényező (Гиалуронидаза, как антитиреотропный фактор). *Acta Med. Hung.*, Suppl. 1, 52 (1954).
- Julesz, M.—Szatmári, É.—Holló, I., Hyaluronidase hatása a progressiv exophthalmusra (Действие гиалуронидазы на прогрессирующий экзофтальм). *Orv. Hetilap* 97, 2. (1956).
- Julesz, M.—Winkler, E., Die Wirkung von Aneurin auf die Hypophyse geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen. *Schweiz. med. Wschr.* 82, 946 (1952).
- Julesz, M.—Zsoldos, I.—Szatmári, E., Hypophysaer diabetes B₁ vitamin kezelése (Лечение гипофизарного диабета витамином B₁). *Orv. Hetilap* 92, 28 (1951).
- Jungck, E. C.—Maddock, W. O.—Heller, C. G., Gonadotropic Hormone Comparison of Ultrafiltration and Alcohol Precipitation Methods of Recovery from Urine. *J. Clin. Endocr.* 7, 1 (1947).
- Kallmann, F. J.—Schonfeld, W. A.—Barrera, S. E., The Genetic Aspects of Primary Eunuchoidism. *Amer. J. ment. Defic.* 48, 203 (1944).
- Kaufman, H. E., Untersuchungen über sogenannte fetale Rachitis (Chondrodystrophia foetalis). Berlin 1892.
- Kehrer, Endokrinologie für den Frauenarzt. Stuttgart 1937.
- Kehrer, E., Das Syndrom von Cushing, seine Analyse und Synthese. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 55, 178 (1938).
- Keith, A., Abnormal Crania—Achondroplastic and Acrocephalic. *J. Anat. Physiol.* 47, 189 (1913).
- Keith, цит. *Cushing*, *Lancet* 2, 119 (1930).
- Kellgren, J. H.—Ball, J.—To Hon, G. K., The Articular and Other Limb Changes in Acromegaly. *Quart. J. Med. New Series.* 21, 405 (1952).
- Kennedy—Grinkerw: цит. *Horányi-Hechst*, B., *Fortschr. Neurol.* 16, 175 (1944).
- Kepler, E. J., Report of four Cases. *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.* 8, 102 (1933).
- Kepler, E. J.—Sprague, R. G.—Clagett, O. T.—Power, M. H.—Mason, H. L.—Rogers, H. M., Adrenal Cortical Tumor Associated with Cushing's Syndrome, Report of Case with Metabolic Studies and Remarks on Pathogenesis of Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocr.* 8, 499 (1948).
- Key, J. A., Brittle Bones and Blue Sclera; Hereditary Hypoplasia of Mesenchyme., *Arch. Surg. (Chicago)* 13, 523 (1926).
- Kinsell, L. W.—Michaels, G. D.—Larsen, W. E., Studies on Growth. I. Interrelationship Between Pituitary Growth Factor and Growth-Promoting Androgens in Acromegaly and Gigantism. II. Quantitative Evaluation of Bone and Soft Tissue Growth in Acromegaly and Gigantism. *J. Clin. Endocr.* 8, 1013 (1948).
- Kirshbaum, J. D.—Levy, H. A., Tuberculoma of Hypophysis with Insufficiency of Anterior Lobe; Clinica and Pathologic Study of 2 Cases. *Arch. Intern. Med.* 68, 1095 (1941).
- Klinefelter, H. F. jun.—Reifenstein, E. C.—Albright, F., Syndrome Characterized by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism and Increased Excretion of Follicle Stimulating Hormone. *J. Clin. Endocr.* 2, 615 (1942).
- Klinefelter, H. F. jun.—Albright, F.—Griwold, G., C., Experience with Quantitative Test for Normal or Decreased Amounts of Follicle Stimulating Hormone in Urine in Endocrinological Diagnosis. *J. Clin. Endocr.* 3, 529 (1943).
- Klöppner, K., Die Störungen der weiblichen Sexualfunktion bei Erkrankungen des Vorderlappen-Zwischenhirnsystems. *Arch. Gynäk.* 129, 254 (1939).
- Knaus, H., Die periodische Fruchtbarkeit und Unfruchtbarkeit des Weibes., W. Maudrich. Wien 1934.
- Knies, P. T.—Le Fever, H. E., Metabolic Craniopathy: Hyperostosis Frontalis Interna. *Ann. Intern. Med.* 14, 1858 (1941).
- Koether, B., Über Atrophie der Hypophysis cerebri bei Infantilismus. *Schmidt's Jahrb.* 329, 147 (1919).
- Korpássy, B., Morgagni syndroma (Синдром Морганьи) *Magy. Orv. Arch.* 40, 273 (1939).
- Kraus, E. J., Die Beziehungen der Zellen des Vorderlappens der menschlichen Hypophyse zueinander unter normalen Verhältnissen und in Tumoren. *Beitr. Path. Anat.* 58, 159 (1914).
- Kraus, E. J., Zur Frage der Bildungsstätte des übergeordneten Geschlechtshormons im Hypophysenvorderlappen (zugleich ein Beitrag zur Morphologie der Hypophyse bei pathologischen Prolanausscheidern). *Beitr. Path. Anat.* 91, 245 (1933).

- Крюков, цит. Фридберг, Д. Е.: Эндокринные синдромы после физической травмы. Клин. Мед. 29, 24 (1951).
- Lachnit, V., Neurofibromatosis und Akromegalie. Med. Klin. 46, 175 (1951).
- Langston, W., Hemolytic Icterus with Infantilism. Sth. med. J. (Bgham, Ala). 28, 316 (1935).
- Larson, E., Effect of Posterior Pituitary Preparations on Large Intestine of Unanaesthetized Dog. J. Pharmacol. 72, 363 (1941).
- Laurence, J. Z.—Moon, R. C., Four Cases „retinitis pigmentosa” Occurring in Same Family and by General Imperfections of Development. Ophthal. Rev. 2, 32 London (1866).
- Laurence, J. H.—Zimmerman, H. M., Pituitary Basophilism. Report of Cases. Arch. intern. Med. 55, 745 (1935).
- Läwen, A., Zur Kenntnis der Wachstumsstörungen am Kretinenskelett. Dtsch. Z. Chir. 101, 454 (1909).
- Lee, M. C., Relation of Anterior Pituitary Growth Hormone to Protein Metabolism. A. Res. Nerv. Ment. Dis. Proc. 17 (1936); 193 (1938).
- Lee, M.—Ayres, G. B., The Composition of Weight Loss and the Nitrogen Partition of Tissues in Rats after Hypophysectomy. Endocrinology 20, 489 (1936).
- Le Gros Clark, W. R.—Mayer, M., Anatomical Relationship between the Cerebral Cortex and the Hypothalamus. Brit. med. Bull. 6, 341 (1950).
- Lehoczky, T.—Urban, S., Hyperostosis frontalis interna (Stewart—Morel'-syndrome). Brit. Med. J. 1, 1049 (1938).
- Lendvai, J., Ein Fall von Cushingschem Syndrom, symptomfrei nach Parathyreoidea-Behandlung. Wien. klin. Wschr. 49, 749 (Wien 1936).
- Lescher, F. G.—Robb-Smith, A. H., Comparison of Pituitary Basophilic Syndrome and Adrenal Corticogenital Syndrome, with Report on Pathology., Quart. J. Med. 4, 23 (1935).
- Levi, E., Contributions à l'étude de l'infantilisme du type Lorain. N. iconog. de la Salpêtrière 21, 297, 421 (1908).
- Lewis, L. A.—Page, J. H., Studies on the Protective Power of Adrenal Extract and Steroids Against Bacterial Toxins in Adrenalectomized Rats. Ann. N. Y. Acad. Sci. 50, 547 (1949).
- Lewy, F. H.—Gassmann, F. K., Experiments on the Hypothalamic Nuclei in the Regulation of Chloride and Sugar Metabolism. Am. J. Physiol. 112, 504 (1934).
- Leyton, O.—Turnbull, H. M.—Bratton, A. B., Primary Cancer of Thymus with Pluriglandular Disturbance. J. Path. Bact. 24, 635 (1931).
- Lhermitte, J., Macrogénitosomie précoce., Rev. neurol. (Paris) 69, 380 (1938).
- Li C. H.—Simpson, M. E.—Evans, H. M., Interstitial Cell Stimulating Hormone; Method of Preparation and Some Physicochemical Studies. Endocrinology 27, 803 (1940).
- Li, C. H.—Geschwind, I.—Evans, H. M., The Effect of Growth Hormone on the Inorganic Phosphorus Levels in the Plasma. Endocrinology 44, 67 (1949).
- Liddle, G. W.—Ested, H. L.—Kendall, J. W.—Williams, W.—Townes, A. W., Clinical Application of a New Test of Pituitary Reserve. J. clin. Endocr. Metab. 19, 875 (1959).
- Linneweh, F.—Buchborn, E.—Delbrück, B., Familiärer renaler Diabetes insipidus. Klin. Wschr. 35, 321 (1957).
- Loeb, L.—Bessett, R. B., Effect of Hormones of Anterior Pituitary on Thyroid Gland in the Guinea Pig. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 26, 860 (1929).
- Loeb, L.—Friedman, H., Exophthalmos Produced by Injections of Acid Extract of Anterior Pituitary Gland of Cattle. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 29, 648 (1932).
- Long, C. N.—Lukens, F. D., The Effect of Adrenalectomy and Hypophysectomy upon Experimental Diabetes in the Cat., J. exp. Med. 63, 465 (1936).
- Long, C. N.—Katzin, B.—Fry, G. G., Adrenal Cortex and Carbohydrate Metabolism. Endocrinology 26, 309 (1940).
- Long, C. N. H., Discussion to Fortier, C. Ciba Foundation, Colloquia on Endocrinology. Vol. IV. The Blakiston Company. 136. New York 1952.
- Looser, E., Über die Ossifikationsstörungen bei Kretinismus. Verh. dtsch. Path. Ges. 24, 352 (1929).
- Lozner, E. L.—Winkler, A. N.—Taylor, F. H. L.—Peters, J. P., Intravenous Glucose Tolerance Test. J. Clin. Invest. 20, 507 (1941).
- Löffler, W.—Moeschlin, S.—Wille, A., Klinik und Pathologie der Febris undulans Bang unter besonderer Berücksichtigung der spezifischen Komplikationen (an Hand von 150 eigenen Fällen). Ergebn. inn. Med. 63, 714 (1943).
- Lucke, H.—Heydemann, E. R.—Heller, R., Experimentelle Untersuchungen über ein spezifisch auf den Kohlenhydratstoffwechsel eingestelltes, dem Insulin entgegengerichtetes Hormon des Hypophysenvorderlappens. Z. ges. exp. Med. 88, 65 (1933a).

- Lucke, H.—Heydemann, E. R.—Hechler, R., Das kontrainsuläre Hormon des Hypophysenvorderlappens, sein Wirkungsmechanismus und seine Beziehung zu anderen Hormonwirkungen des Vorderlappens. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 45, 164 (1933b).
- Luft, R., Study on Hirsutism, Cushing's Syndrome and Precocious Puberty. Acta med. scand. (Supp. 1949) 1 (1944).
- Luft, R., The Treatment of Cushing's Syndrome, Acta med. scand. 124, 227 (1946).
- Lurie, L. A.—Levy, S., Laurence—Moon—Biedl Syndrome; Report of 2 Cases with Unusual Combinations of Heredofamilial Deviations, J. Pediat. 21, 793 (1942).
- Лурье, Р. Г., Труды терапевтической клиники. 259 (Горький 1936).
- Lyons, W. R.—Simpson, M. E.—Evans, H. M., Hormonal Requirements for Pregnancy and Mammary Development in Hypophysectomized Rats. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 52, 134 (1943).
- Mahaux, J., Le syndrome d'hypothyroïde secondaire de l'insuffisance hypophysaire. Syndrome de Simmonds—Sheehan. Sem. hôp. (Paris) 28, 643 (1952).
- Mandl, A.—Windholz, F.—Routil, R., Klinische röntgenologische und anthropometrische Studien über einen Fall von Riesenwuchs nach Wachstumshemmung. Z. ges. neurol. Psychiat. 137, 649 (1931).
- Mansfeld, G.—Müller, F., Der Einfluß des Nervensystems auf die Mobilisierung von Fett. Ein Beitrag zur Physiologie der Fettwanderung. Pflügers Arch. ges. Physiol. 152, 61 (1913).
- Maranon, G., Sur la pathogénie du syndrome de Cushing. Ann. endocr. (Paris) 1, 241 (1939).
- Margitay-Becht, E., Die Prolan-Ausscheidung bei Akromegalie. Endokrinologie 15, 153 (1935).
- Margitay-Becht, E.—Mikós, L., Hormonuntersuchungen bei Akromegalie. Klin. Wschr. 10, 2306 (1931).
- Маргулис Б. О.: Сов. врач. раз. № 23—24, 1305 (1932).
- Marie, P., Sur deux cas d'acromégalie; hypertrophie singulière, non congénitale, des extrémités supérieures, inférieures et céphalique. Rev. Médecine 6, 297 (1886).
- Marie, P.—Lévi, A., De l'infantilisme pottique. Bull. Soc. méd. des hôp. de Paris 21, 281 (1904).
- Marie, P.—Souza-Leite, Essays on Acromegaly. New Sydenham Society. Vol. 137. цит. Kellgren, J. H. и corp. Quart. J. New Series 21, 405 (1952).
- Mark, L., Acromegaly. A personal experience. 1—158. Baillière. Tindall and Cox. London 1912.
- Markee, J. E.—Sawyer, C. H.—Hollinshead, W. H., Activation of Anterior Hypophysis by Electric Stimulation in the Rabbit. Endocrinology 38, 345 (1946).
- Martini, L.—De Poli, A., Neurohumoral Control of the Release of Adrenocorticotrophic Hormon. J. Endocr. 13, 229 (1956).
- Martini, L., Ann. Endocrinol. 16, 670 (1955). цит.: Everse, J. W. R., L'hypothalamus a-t-il une fonction de sécrétion interne? L'Hormone 18, 4/9 (1956).
- Martini, L.—Poli, De, A.—Curri, S., Hypothalamic Stimulation of ACTH Secretion. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 91, 490 (1956).
- Marx, H., Störungen des Wasserhaushaltes bei Erkrankungen der Hypophyse. Dtsche med. Wschr. 53, 598 (1927).
- Mason, H. H.—Anderson, D. H., Glycogen Disease. Amer. J. Dis Child. 61, 795 (1941).
- Massalongo, Rif. med. 8, 74 (1892).
- Mauriac, O., Hépatomégalias de l'enfance avec troubles de la croissance et du métabolisme des glucides. Paris méd. 2, 525 (1934).
- Mauthner, L., Zur Pathologie und Physiologie des Schlafes, nebst Bemerkungen über die «Nona». Wien. med. Wschr. 40, 961 (1890).
- Mc Cullagh, D. R.—Walsh, E. L., Experimental Hypertrophy and Atrophy of Prostate Gland. Endocrinology 19, 466 (1935).
- Mc Cullagh, E. P.—Lilga, H. W., Bioassays for Urinary Androgens; Comparison of Results in Normal Men with Those Having Endocrine Disturbances. Endocrinology 26, 753 (1940).
- Mc Cune, D. J.—Bradley, C., Osteopetrosis (Marble Bones) in Infant; Review of Literature and Report of Case., Amer. J. Dis. Child. 48, 949 (1934).
- Mc Gavack, T. H.—Boyd, L. J.—Gelvin, P., Experimental Modification of Water and Salt Output in Patients with Diabetes Insipidus. J. clin. Endocr. 2, 551 (1942).
- Mc Quarrie, E. I.—Johnson, R. M.—Ziegler, M. R., Plasma Electrolyte Disturbance in Patient with Hypercorticoadrenal Syndrome Contrasted with that Found in Addison's Disease. Endocrinology 21, 762 (1937).

- Medigreceanu, F. — Kristeller, L., General Metabolism with Special Reference to Mineral Metabolism in a Patient with Acromegaly Complicated with Glycosuria. *J. biol. Chem.* 9, 109 (1911).
- Melville, K. J., Pressor and Oxytocic Fractions of Prosterior Pituitary Extract; Comparative Effects on Blood Pressure and Intestinal Activity. *JAMA* 106, 102 (1946).
- Melville, K. J. — Stehle, R. L., The Actions of Pituitary Preparations (posterior Lobe) upon the Intestines of the Dog., *J. Pharmacol.* 50, 165 (1934).
- Menzel, W., Zum Laurence — Moon — Biedl Syndrom *Z. klin. Med.* 135, 423 (1939).
- Mess, B., Die Rolle der Nuclei habenulae bei der auf erhöhten Thyroxin-Blutspiegel eintretenden zentral-nervösen Hemmung der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinologie* 37, 104 (1959).
- Meyer, H. H., Stand der Lehre vom Sympathicus. *Dtsch. Z. Nervenheik.* 45, 330 (1912).
- Meyer, O. O. — Stewart, G. E. — Therlis, E. W. — Rusch, H. P., Hypophysis and Hematopoiesis. *Folia haemat. (LPz.)* 57, 99 (1937).
- Milman, A. E. — Russel, J. A., Some Effects of Purified Pituitary Growth Hormone on Carbohydrate Metabolism in the Rat., *Endocrinology* 47, 114 (1950).
- Minkowski, O., Über einen Fall von Akromegalie. *Berl. klin. Wschr.* 24, 371 (1887).
- Mirsky, I. A., Influence of Anterior Pituitary Gland on Protein Metabolism. *Endocrinology* 25, 52 (1939).
- Moehlig, R. C., Acromegaly; Case Report with Autopsy Findings. *Endocrinology* 25, 123 (1939).
- Moehlig, R. C., Progeria with Nanism and Congenital Cataracts in a 5 Years Old Child. *JAMA* 132, 640 (1946).
- Moffat, W. M., The Effect of Pituitrin Injections on Blood Pressure in Man. *Amer. J. Med. Sci.* 186, 854 (1933).
- Mogensen, E., Spontaneous Hypoglycemia in Simmonds Disease. *Endocrinology* 27, 194 (1940).
- Mogilnitzkie, B. N., Zur Frage der Pathogenese der neurogenen Formen des Magengeschwürs. *Zbl. Path.* 35, 77 (1924/25).
- Mogilnitzkie, B. N., Zur Frage der Entstehungsweise und Ursache neurogener Formen des runden Magengeschwürs. *Virchows Arch. Path. Anat.* 267, 109 (1925).
- Могилницкий Б. Н.: Сифилис нервной системы 225 (1927).
- Moir, J. C., Effect of Posterior Lobe Pituitary Gland Fractions on Intact Human Uterus. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 51, 181 (1944).
- Moldawer, M. P. — Nardi, G. L. — Raker, J. W., Concomitance of Multiple Adenomas of the Parathyroids and Pancreatic Islets with Tumor of the Pituitary; a Syndrome with Familial Incidence., *Amer. J. med. Sci.* 228, 190 (1954).
- Monnier, M. — Steinmann, J., Hyperpituitarisme acromégalique traité par la folliculine. *Schweiz. med. Wschr.* 74, 155 (1944).
- Montgomery, B. A. D. — Welbourn, R. B. — McCaughey, W. T. C. — Gleadhill, C. A., Pituitary Tumours Manifested after Adrenalectomy for Cushing's Syndrome. *Lancet* 707 (1959. II).
- Moore, R. A. — Cushing, E. H., Diabetes Insipidus and Föhlich's Syndrome, Associated with Encephalitis of Hypothalamic Region. *Arch. Neurol. Psychiat (Chicago).* 34, 828 (1935).
- Morato-Manaro, J., The Blood Supply of the Hypophysis. *Anat. Rec.* 74, 297 (1939).
- Morel, F., L'hyperostose frontale interne. Doin, Paris 1930.
- Morel, F., L'hyperostose frontale interne. Ses signes cliniques et les symptômes associés. *Schweiz. med. Wschr.* 67, 1235 (1937).
- Morgagni, De sedibus et causis morborum per anatomen indagatis. Venetiis 1761. Typogr. Remondiana.
- Morley, T. P., Hypothalamic Tumor and Precocious Puberty. *J. clin. Endocr. Metab.* 14, 1 (1954).
- Morquio, L., Sur une forme de dystrophie osseuse familiale. *Arch. méd. enf.* 32, 129 (1929).
- Mortimer, H., Pituitary and Associated Hormone Factors in Cranial Growth and Differentiation in with Rat; Roentgenological Study. *Radiology* 28, 5 (1937).
- Morton (1694): цит. Cawadias, 273, 1947.
- Mote, J. E., Editor: Proceedings of the Clinical ACTH Conference. New York, The Blakiston Co. Vol. L. 1950.
- Nabarro, J. D. N., The Pituitary and Adrenal Cortex in General Medicine. II. Dangers of Steroid Therapy. *Brit. Med.* 625, 5199 (1960).
- Naudeau (1789): цит. Cawadias, 273, 1947.
- Nelson, E. W. — Michaels, J. P., Acute Postpartum Necrosis of Anterior Hypophysis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 52, 817 (1946).
- Nicotra: цит. Pende, Münch. med. Wschr. 22, 855 (1937).

- Noble, R. L.—Rinderknecht, H.—Williams, P. C., Clinical Hyperfunction of the Posterior Lobe of the Pituitary. *Lancet* 234, 13 (1938).
- Nonne, M., Nachtrag weiterer Kasuistik seit Anfang 1914. *Dtsch. Z. Nerveheilk*, 55, 29 (1916).
- Nordin, B. E., Side Effects of Systematic Adrenal Steroid Therapy. *Brit. J. Derm.* 72, 40 (1960).
- Oberndörffer, E., Über den Stoffwechsel bei Akromegalie. *Z. klin. Med.*, 65, 6 (1908).
- Obrador: цит. Fulton, J. F., *Physiology of the Nervous System*. Oxford University Press. 1943.
- Oláh, F.—Varró, K.—Kovács, K.—Bachrach, D., Morphologische und biologische Änderungen im Nucleus supraopticus und paraventricularis unter der Einwirkung hypertotonischer Salzlösung. *Endokrinologie* 30, 12 (1953).
- Oppenheimer, A., Wirkungsmechanismus der Hypophysenhinterlappenextrakte am menschlichen Dickdarm. *Dtsch. med. Wschr.* 57, 537 (1931).
- Orrico, J.—Strada, F., Étude anatomo-clinique sur un cas nanisme sénile (Progerie). *Arch. méd. enf.* 30, 385 (1927).
- Ott, I.—Scott, J. C., The Action of Infundibulum upon the Mammary Secretion. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 8, 48 (1910).
- Page, A. P.—Roberts, L. V.—Biggart, J. H., Cushing's Syndrome in Mulatto with Histological Report. *Lancet* 2, 625 (1937).
- Paltauf, A., *Der Zwergwuchs in gerichtlicher und anatomischer Beziehung*. Wien 1891.
- Parhon, C. I., Sur le syndrome hyperhydropexique et ses relations avec d'autres syndromes hypophysaires ou endocrininiens en général. *Bull. Soc. méd. Hôp. Paris*, III. s 54, 1758 (1938).
- Parhon, C. I.—Cahane, M., Naevi pigmentaires et délire paranoïde chez un acromégale (ou acromégaloïde). *Bull. Soc. roum. Neurol. etc.* 5, 77 (1939). — ref. *Endocrinologie* 23, 201 (1940/41).
- Parsons, L. G., Bone Changes Occurring in Renal and Coeliac Infantilism and their Relationship to Renal Rickets. *Arch. Dis. Childh.* 2, 1 (1927).
- Patrono, V., Contributo alla Patogenesi delle oligurie essenziali. *Rassegna Fisiopat. clin. ter.* 13, 49 (1941).
- Pavlov, I. P., *Válogatott művei (Избранные труды)*. Akadémiai Kiadó Budapest 444, 1951.
- Pavlov, I. P., *Feltételes reflexek (Условные рефлексы)*. Pavlov válogatott művei, Akadémiai Kiadó Budapest 1953.
- Пехкранц: цит. Брейтман, Семиотика и диагностика эндокринных заболеваний. 172, Медгиз, Ленинград 1949.
- Pende, N., Krankheitsbilder bei Veränderungen des Schädelinnern. *Münch. med. Wschr.* 84, 855 (1937).
- Penfield, W., Diencephalic Epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat (Chicago)* 22, 358 (1929).
- Perémy, G., Klinische Beobachtungen an 80 Fällen von Hypophysengeschwulst. *Klin. Wschr.* 14, 92 (1935).
- Peritz, *Der Infantilismus*, *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* Bd. 7, 405 (1911).
- Perkin, H. J.—Lahey, F. H., Level of Iodine in Blood. *Arch. Intern. Med.* 65, 882 (1940).
- Perloff, W. H.—Rose, E.—Sunderman, F. W., Therapeutic Observations in Cushing's Syndrome; Effect of Various Agents on Calcium, Phosphorus and Nitrogen Excretion in Patient with Pituitary Basophilism. *Arc. Intern. Med.* 72, 494 (1943).
- Petényi, G.—Jankovich, Über das Vorkommen der Akromegalie im Kindesalter. *Mschr. Kinderheilk.* 21, 14 (1921).
- Pipping, W., Beitrag zur Kenntnis des intestinalen Infantilismus (Herter). *Acta paediat. (Uppsala)* 3, 342 (1923/24).
- Poos, F., Über eine seltene, chronische Verlaufsform tuberculöser Meningoencephalitis im Kindersalter mit Pubertas praecox, Stauungspapille und bitemporaler Hemianopsie. *Klin. Mbl. Augenheilk.* 95, 537 (1935).
- Popa, G. T.—Fielding, U., The Portal Circulation from the Pituitary of the Hypothalamic Region. *J. Anat. (London)* 65, 88 (1930).
- Porter, N. B., Effect of Patent Ductus Arteriosus on Body Growth. *Amer. J. med. Sci.* 213, 178 (1947).
- Prentice, R. J., Pseudohypoparathyroidism; a Case Report. *J. Clin. Endocr. Metab.* 14, 1069 (1954).
- Priesel, A., Ein Beitrag zur Kenntnis des hypophysären Zwergwuchses. *Beitr. path. Anat.* 67, 220 (1920).
- Priestley, J. T.—Sprague, R. G.—Walters, W.—Salassa, R. M., Subtotal Adrenalectomy for Cushing's Syndrome. *Ann. Surg.* 134, 464 (1951).

- Pritchard, E. A., Pituitary Basophilism. *Proc. roy. Sc. Med.* 27, 673. (1934).
- Purwes, H. D.—Griesbach, W. E., Pituitary «Basophils» as the Source of Thyrotrophic and Gonadotrophic Hormones. *Proceedings Univ. Otago Med. School.* 29, Numb. 1 (1951).
- Putnam, T. S.—Benedict, E. B.—Teel, H. M., Studies in Acromegaly; Experimental Canine Acromegaly Produced by Injection of Anterior Lobe Pituitary Extract. *Arch. Surg.* (Chicago) 78, 1708 (1929).
- Quigley, J. P.—Barnes, B. O., Action of Insulin on Motility of Gastro-Intestinal Tract; Antagonistic Action of Posterior Pituitary Lobe Preparations. *Amer. J. Physiol.* 95, 7 (1930).
- Raab, W., Wirkung der blutfettsenkenden Hypophysensubstanz («Lipoitrin») am Menschen. *Z. ges. exp. Med.* 89, 588 (1933).
- Raab, W.—Kerschbaum, E., Die Blutfettsenkende Hypophysensubstanz («Lipoizrin»). Tierexperimentelle Untersuchungen. *Z. ges. exp. Med.* 90, 729 (1933).
- Rakoff, A. E.—Cantarow, A.—Paschkis, K. E., Cushing's Syndrome; 2 Cases Treated with Stilbestrol. *J. Clin. Endocr.* 1, 912 (1941).
- Regester, R. P.—Cuttle, T. D., Cachexia hypophyseopriva (Simmonds' Disease). *Endocrinology* 21, 558 (1937).
- Reifenstein, E. C. jun.—Forbes, A. P.—Albright, F.—Donaldson, E.—Carroll, E., Effect of Methyl Testosterone on Urinary 17-Ketosteroids of Adrenal Origin. *J. Clin. Invest.* 24, 416 (1945).
- Reifenstein, E. C., jun., Hereditary Familial Hypogonadism. *Proc. Amer. Fed. clin. Res.* 3, 86 (1947).
- Reilly, W. A.—Smyth, F. S., Cretinoid Epiphyseal Dysgenesis. *J. Pediat.* 11, 786 (1937).
- Reynolds, S. R. M., The Effect of Certain Salts on the Rhythmically Contracting and Quiescent Uterine Fistula, with Observations on the Action of Posterior Pituitary Extracts. *Amer. J. Physiol.* 105, 358 (1933).
- Riddle, O.—Bates, R. W.—Dykshorn, S. W., A New Hormone of the Anterior Pituitary. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 29, 1211 (1932).
- Riddle, O.—Flemion, F., цит. Marx—Bergmann—Staehelin, A Sex Difference in Intestinal Length and its Relation to Pituitary Size. *Endocrinology* 12, 203 (1928).
- Ritter, L., Zur Hyperostose des Stirnbeines. *Röntgenpraxis* 11, 651 (1939).
- Rogowitsch, N., Die Veränderungen der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Beitr. path. Anat. allg. Path. (Zieglers)* 4, 453 (1888/89).
- Ross, J. B.—Dreyer, N. B.—Stehle, R. L., The Cardiac Action of Pituitary Extract (Posterior Lobe). *J. Pharmacol.* 38, 461 (1930).
- Rossier, P. H.—Secretan, J. P., A propos de l'hyperostose frontale interne. *Schweiz. med. Wschr.* 70, 994 (1940).
- Roth, O., Auftreten von Milchsekretion bei einem an Akromegalie leidenden Patienten. *Berl. klin. Wschr.* 55, 305 (1918).
- Rothmund, A., Über Katarakt in Verbindung mit einer eigentümlichen Hautdegeneration. *Arch. Opth.* 14, 159 (1868).
- Rowland, R. S., Xanthomatosis and Reticuloendothelial System; Correlation of Unidentified Group of Cases Described as Defects in Membranous Bones, Exophthalmos and Diabetes Insipidus (Christian's Syndrome). *Arch. Intern. Med.* 42, 611 (1928).
- Russel, J. A., Relationship of Anterior Pituitary and Adrenal Cortex in Metabolism of Carbohydrate. *Amer. J. Physiol.* 128, 552 (1940).
- Russel, D. S., Effects of Dividing the Pituitary Stalk in Man. *Lancet* 272, 466 (1956).
- Rutherford, R. B.—Griffith, J. Q. jun., Pitressininhibiting Substance in Serum of Patient with Transient Diabetes Insipidus. *J. clin. Endocr.* 1, 916 (1941).
- Rynearson, E. H.—Gastineau, C. F., Obesity. 25—30. III. Thomas, Springfield 1944. — цит. Hurxthal and Musulin.
- Saffran, M.—Schally, A. V.—Benfey, G. G., Stimulation of the Release of Corticotropin from the Adenohypophysis by a Neurohypophysial Factor. *Endocrinology* 57, 439 (1955).
- Salassa, R. W.—Kearns, Th. P.—Kernohan, J. W.—Sprague, R. G.—MacCarty, C. S., Pituitary Tumours in Patients with Cushing's Syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 1523 (1959).
- Шалыт Н. И., Случай гипофизарно-церебральной кахексии. *Сов. Мед.* 2, 20 (1949).
- Schereschewsky, N. A., Gigantism. *Endocrinology* 10, 17 (1926).
- Шерешевский, Н. А., Врач. Дело 8, 1093 (Харьков 1925).
- Schittenhelm, A.—Büchler, F., Die Spontankreatinurie bei innersekretorischen Störungen; ihr Vorkommen und ihr diagnostischer Wert. *Z. ges. exp. Med.* 95, 181 (1935).
- Schlesinger, B., Hydrocephalus with Precocious Puberty Following Postbasic Meningitis. *Proc. roy. Soc. Med.* 28, 149 (1934).
- Schockaert, J. A., Enlargement and Hyperplases of the Thyroids in the Young Duck from the Injection of Anterior Pituitary. *Amer. J. Anat.* 49, 379 (1932).

- Schreiber, V. — Charvát, J. — Kmentová, U. — Rybák, M., Fractionation of Brain Extracts for Acide Phosphatase Elevating Activity. *Nature* 183, 473 (1959).
- Schreiber, V. — Kmentová, U., Effect of Stress on Acid Phosphatase Activity in the Pituitary Gland. Notes on Demonstration of the TSH-hypophysiotrophic Action of the Hypothalamus. *Folia Biol.* 5, 272 (1959).
- Schreiber, V. — Kmentová, U., Die Zusammenhänge zwischen der Aktivität der sauren Phosphatasen in der Hypophyse und der Production des thyreotropen Hormons. *Endokrinologie* 38, 69 (1959).
- Schreiber, V. — Kmentová, U., Bedeutung der Phosphatase-Aktivität in der Hypophyse. *Acta Biol. Hung.* 9, 285 (1959).
- Schreiber, V. — Rybák, M. — Charvát, J. — Kmentová, U., Hypothalamus-Pituitary Relationship, the Effect of Brain Extract Fractions on Acid Phosphatase Activity of the Pituitary in Vitro. *Physiologia Bohemoslovenica* 8, 291 (1959).
- Schrire, I., Acromegaly and Creatine, Creatinine Metabolism. *Quart. J. Med.* 6, 17 (1937).
- Schüller, A., Über eigenartige Schädeldefekte im Jugendalter. *Fortschr. Röntgenstr.* 23, 12 (1915/16).
- Scott, J. L. jun. — Engel, F. L., The Role of Hormones in Adipose Glycogen Synthesis in the Rat. Anterior Pituitary Growth Hormone. *Endocrinology* 46, 582 (1950).
- Seckel, H. P. G. — Scott, W. W. — Benditt, E. P., Six Examples of Precocious Sexual Development Studies in Diagnosis and Pathogenesis. *Amer. J. Dis. Child.* 78, 484 (1949).
- Seeman, von, H., Osteochondropathia cretinoidea (osteoarthrosis hypothyreotica). *Arch. klin. Chir.* 152, 616 (1928).
- Seiler, E., Ein akromegaloider Schizophrener und seine Verwandtschaft. Inaug.-Dissert. Med. Fakult. der Universität Zürich (1953).
- Серебрянникова, Е. М., Cushing-Syndrom im Anschluß an ein Cholesteatom des Bodens der dritten Hirnkammer. *Патология* 2, 80 (1950).
- Sheehan, H. L., Simmonds' Disease due to Post-Partum Necrosis of Anterior Pituitary. *Quart. J. Med.* 8, 277 (1939).
- Sheehan, D., The hypothalamus and Gastro-Intestinal Regulation. *Res. Publ. Ass. new. ment. Dis.* 20, 589 (1939).
- Sheehan, H. L. — Summers, V. K., The Syndrome of Hypopituitarism. *Quart. J. Med.* 18, 319 (1949).
- Shelton, E. K. — Tager, B. N., Creatinuria and Creatine Tolerance in Childhood, with Special Reference to Bone Age and Hypothyroidism. *Endocrinology* 21, 773 (1937).
- Shibusawa, K. — Saito, S. — Fukuda, M. — Kawai, T. — Yoshimura, F., On the Role of the Hypothalamic-Neurohypophyseal Neurosecretion in the Liberation of the Adenohypophyseal Hormones. *Endocr. Jap.* 2, 47 (1955).
- Silberger, M., Effects of Extract of Cattle Anterior Pituitary Gland on Endochondral Ossification in Young Guinea Pigs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 32, 1423 (1935).
- Silva Moreno, V. — Croxatto, H. — Aliste, N. — Ampuero, O., Oxytoxic Activity of Diencephalon and Tuber Cinereum of Normal and Hypophysectomized Rats. *Endocrinology* 57, 658 (1955).
- Silver, S., Simmonds' Disease (cachexia hypophyseopriva). Report of Case with Postmortem Observations and Review of Literature. *Arch. Intern. Med.* 51, 175 (1933).
- Simmonds, M., Über Hypophysisschwund mit tödlichem Ausgang. *Dtsch. med. Wschr.* 40, 322 (1914).
- Simmonds, M., Atrophie des Hypophysevorderlappens und hypophysäre Kachexie. *Dtsch. med. Wschr.* 44, 852 (1918).
- Simpson, S. L., Two Brothers with Infantilism or Eunuchoidism., *Proc. roy. Soc. Med.* 39, 512 (1946).
- Simpson, S. L., Adipose Gynandrisms and Gynism. *Proc. Roy. Soc. Med.* 44, 453 (1951).
- Sjöquist: цит. Fulton, J. F., Physiology of the Nervous System. Oxford University Press. 1943.
- Slusher, M. A. — Roberts, S., Fractionation of Hypothalamic Tissue for Pituitary Stimulating Activity. *Endocrinology* 55, 245 (1954).
- Slusher, M. A. — Roberts, S., Effect of Hypothalamic Lesions on Adrenal Ascorbic Acid Response to Stress in the Male Rat. *Feder. Proc.* 15, 173 (1956).
- Smelser, G. K., Experimental Production of Exophthalmos Resembling that Found in Graves' Disease. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 351, 128 (1936).
- Smelser, G. K., Histology of Orbital and Other Fat Tissue Deposits in Animals with Experimentally Produced Exophthalmos. *Amer. J. Path.* 15, 341 (1939).
- Snapper, I. — Groen, J. — Hunter, D. — Witts, L. J., Achlorhydria, Anaemia and Subcutan Combined Degeneration in Pituitary and Gonadal Insufficiency., *Quart. J. Med.* 6, 195 (1937).

- Snow, J. S. — Whitehead, R. W., Relationship of Hypophysis to Hair Growth in Albino Rat. *Endocrinology* 19, 88 (1935).
- Sodeman, W. A. — Engelhardt, H. T., Renal Concentration Test Employing Use of Pituitary Extracts. Response of Normal Subjects. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 46, 688 (1941).
- Solem, J. H., Cutaneous Arterial Spiders Following Use of Adrenocorticotrophic Hormone. *Lancet* 1241 (1952).
- Somogyi, J. — Bak, R., Über die neuro-psychiatrischen Beziehungen der Schändelhyperostosen. *Dtsch Z. Nervenheilk.* 143, 199 (1937).
- Sorsby, A. — Avrey, H. — Cockayne, E. A. Obesity Hypogenitalism, Mental Retardation, Polydactyly and Retinal Pigmentation; Laurence — Moon — Biedl Syndrome. *Quart. J. Med.* 8, 51 (1939).
- Sosman, M. C., Xanthomatosis (Schüller — Christian's Disease; Lipoid Histiocytosis). *JAMA* 98, 110 (1932).
- Spain, A. W. — Geoghegan, F., Diabetes Insipidus with Postpartum Pituitary Necrosis; Report of Two Cases. *J. Obstet. Gynaec. Brit. Emp.* 53, 223 (1946).
- Spalding, H. C., Chondrodystrophic Dwarfism in Pregnancy; Report of 2 Cases. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 43, 720 (1942).
- Spatz, H., Neues über die Verknüpfung von Hypophyse und Hypothalamus auf besonderer Berücksichtigung der Regulation sexueller Leistungen. *Acta Neuroveg. (Wien)* 3, 5 (1951).
- Spaul, E. A., Experiments on The Localisation of the Substances in Pituitary Extracts Responsible for Metamorphic and Pigmentary Changes in Amphibia. *Brit. J. exp. Biol.* 2, 427 (1924 — 1925).
- Sprague, R. G. — Haines, S. F. — Power, M. H., Metabolic Effects of Parathyroid Hormone Dihydroxycholesterol and Calciferol in Case of Pseudohypoparathyroidism. *J. Lab. and Clin. Med.* 30, 363 (1945).
- Starr, A., Personality Changes in Cushing's Syndrome. *J. clin. Endocr. Metab.* 12, 502 (1952).
- Starr, P. — Davis, L., Endocrine Studies of Patients after Subtotal Hypophysectomy. *Ann. Surg.* 113, 778 (1941).
- Stein, J. D. — Bennett, L. L. — Bats, A. A. — Li, C. H., Sodium, Potassium and Chloride Retention Produced by Growth Hormone in the Absence of the Adrenals. *Amer. J. Physiol.* 117, 587 (1952).
- Stephens, D. J., Suppression of Lactation in Acromegaly during Estrogenic Therapy. *Endocrinology* 25, 638 (1939).
- Stewart, R. M., Localised Cranial Hyperostosis Insane. *J. Neurol. Psychopath.* 8, 321 (1928).
- Strauss, I. — Globus, J. H., Tumor of the Brain with Disturbance in Temperature Regulation; Hypothalamus and Area about the Third Ventricle as a Possible Site for a Heat-Regulating Center. Report of Three Cases. *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 25, 406 (1931).
- Sundelius, H., Zur Kenntnis der Lipoidosen, speziell vom Typus Schüller — Christian. *Acta med. scand.* 87, 402 (1936).
- Sussman, M. L. — Copleman, B., Roentgenographic Appearance of Bones in Cushing's Syndrome. *Radiology* 39, 288 (1942).
- Szegő, C. M. — White, A., The Influence of Growth Hormone on Fasting Metabolism. *Endocrinology* 44, 150 (1949).
- Szodoray, L., Личное сообщение, 1956.
- Szondi, L. — Kenedy, D. — Miskolczy, D., Die Beziehungen des Morbus Recklinghausen zum endokrinen System, Beitrag zur Klinik und Histologie der Neurofibromatose. *Arch. Derm. Syph. (Berl.)* 148, 519 (1924 — 25).
- Talbot, F. B. — Moriarty, M. E., Value of Basal Metabolism in Diagnosis and Treatment of Cretinism. *Amer. J. Dis. Child.* 25, 185 (1923).
- Talbot, N. B. — Butler, A. M. — Pratt, E. L. — MacLachlan, F. A. — Tannheimer, J., Progeria; Clinical Metabolic and Pathologic Studies on a Patient. *Amer. J. Dis. Child.* 69, 267 (1945).
- Talbot, N. B. — Albright, F. — Saltzman, A. H. — Zygmuntowicz, A. — Wixom, R., The Excretion of 11-Oxycorticosteroid-like Substances by Normal and Abnormal Subjects. *J. Clin. Endocr.* 7, 331 (1947).
- Tanner, N. C., Dwarfism Resulting from Chronic Regional Enteritis. *Proc. roy. Soc. Med.* 32, 444 (1939).
- Taurog, A. — Chaikoff, I. L. — Bennett, L. L., Influence of Hypophysectomy upon Plasma Iodine and Thyroxine Content of Thyroid Gland of Rat. *Endocrinology* 38, 122 (1946).
- Tauszk, F. — Vas, B., Beiträge zum Stoffwechsel bei Akromegalie. *Pest. med.-chir. Presse* 35, 193 (1899).

- Thannhauser, S. J., Neurofibromatosis (von Recklinthausen) and Osteitis fibrosa cystica localisata et disseminata (von Recklinghausen); Study of Common Pathogenesis of both Diseases. Differentiation between «Hyperparathyroidism with Generalized Decalcification and Fibrocytic Changes of Skeleton and Osteitis Fibrosa Cystica Disseminata». *Medicine* (Baltimore) 23, 105 (1944).
- Thannhauser, S. J., Werner's Syndrome (Progeria of Adult) and Rothmund's Syndrome; Two Types of Related Heredofamilial Atrophic Dermatoses with Juvenile Cataracts and Endocrine Features; a Critical Study with 5 New Cases. *Ann. Intern. Med.* 23, 559 (1945).
- Thing, E., Melanophore Reaction and Adrenocorticotrophic Hormone. *Acta endocr. (Kbh.)* 10, 295 (1952a).
- Thing, E., Melanophore Reaction and Adrenocorticotrophic Hormone. II. The Use of *Rana Esculenta* as Test Animal for the Assay of Melanophore Hormone. *Acta endocr. (Kbh.)* 11, 74 (1952b).
- Thing, E., Melanophore Reaction and Adrenocorticotrophic Hormone. III. The Use of Tadpoles of *Xenopus Laevis* as Test Animals for the Assay of Melanophore Hormone. *Acta endocr. (Kbh.)* 11, 363 (1952c).
- Thing, E., Melanophore Reaction and Adrenocorticotrophic Hormone. IV. The Specificity of the Melanophore Reaction. *Acta endocr. (Kbh.)* 13, 29 (1953).
- Thing, E. — Birch-Andersen, A. — Ravn, H., Melanophore Reaction and Adrenocorticotrophic Hormone. V. On the Migration of the Melanophore- and Adreno-Corticotrophic Activity during Paper Electrophoresis. *Acta Endocr. (Kbh.)* 14, 113 (1953).
- Thorn, G. W. — Engel, L. L. — Eisenberg, H., Effect of Corticosterone and Related Compounds on Renal Excretion of Electrolytes. *J. exp. Med.* 68, 161 (1938).
- Törő, I., Az ember fejlődése (Развитие человека). Debrecen 1942.
- Traub, E., Epiphyseal Necrosis in Pituitary Gigantism. *Arc. Dis. Child.* 14, 203 (1939).
- Turner, H. H., Syndrome of Infantilism, Congenital Webbed Neck and Cubitus Valgus. *Endocrinology* 23, 566 (1938).
- Uotila, U. U., On the Role of the Pituitary Stalk in the Regulation of the Anterior Pituitary with Special Reference to the Thyrotropic Hormons. *Endocrinology* 25, 605 (1939).
- Valentine, W. N. — Neel, J. V., Hematologic and Study of the Transmission of Thalassemia (Cooley's Anemia; Mediterranean Anaemia). *Arch. Intern. Med.* 74, 185 (1944).
- Veil, W. H. — Sturm, A., Pathologie des Stammhirns. G. Fischer. Jena 1942.
- Veil, W. H., Über intermediäre Vorgänge beim Diabetes insipidus und ihre Bedeutung für die Kenntnis vom Wesen dieses Leidens. *Biochem. Wschr.* 91, 317 (1918).
- Venning, E. H. — Browne, J. S. L., Excretion of Glycogenic Corticoids and of 17-Ketosteroids in Various Endocrine and Other Disorders. *J. clin. Endocr.* 7, 79 (1947).
- Vigneaud, Du. V. — Ressler, Ch. — Swan, J. M. — Roberts, C. W. — Katsoyannis, P. G. — Gordon, S., The Synthesis of an Octapeptide Amide with the Hormonal Activity of Oxytocin. *J. Amer. chem. Soc.* 75, 4879 (1953).
- Waine, H. — Benneit, G. A. — Bauer, W., Joint Disease Associated with Acromegaly. *Amer. J. Med. Sci.* 209, 617 (1945).
- Warkany, J. — Frauenberger, G. S. — Mitchell, A. G., Heredofamilial Deviations; Laurence — Moon — Biedl Syndrome. *Amer. J. Dis. Child.* 53, 455 (1937).
- Warkany, J. — Mitchell, A. G., Diabetes Insipidus in Children; Critical Review of Etiology, Diagnosis and Treatment, with Report of 4 Cases. *Amer. J. Dis. Child.* 57, 603 (1939).
- Warter, J. — Moise, R., L'hyperostose frontale interne chez l'homme; le syndrome H. F. I. — atrophie testiculaire, *Sem. hôp. (Paris)* 28, 123 (1952).
- Warter, J. — Moise, R. — Bloch, S., L'hyperostose frontale interne. *Sem. hôp. (Paris)* 3460 (1950).
- Weber, F. P., Infantilism as Complication of Congenital Haemolytic (Acholuric) Jaundice or Anaemia. *Brit. J. Child. Dis.* 23, 185 (1926).
- Weber, O., Über das Wachstum und die Ernährungserfolge bei Kindern mit angeborenen Herzfehlern. *Mschr. Kinderheilk. Leipzig u. Wien.* 78, 205 (1920).
- Weider, W. B., Acromegaly with Extreme Degree of Exophthalmos. *Boston med. surg. J.* 174, 506 (1916).
- Weinberger, L. M. — Grant, F. C., Precocious Puberty and Tumors of the Hypothalamus. Report of a Case and Review of the Literature, with a Pathophysiologic Explanation of the Precocious Sexual Syndrome. *Arch. Intern. Med.* 67, 762 (1941).
- Weinstein, A., Response of Acromegaly to Deep Roentgen Ray Therapy; Case Report. *Ann. Intern. Med.* 13, 715 (1939).
- Werner, C. W. O., Über Kataract in Verbindung mit Sclerodermie. *Inaug. Dissert. Kiel* 1904.

- Whipple, G. H.—Bradford, W. L., Racial or Familial Anaemia of Children Associated with Fundamental Disturbances of Bone and Pigment Metabolism (Cooley — von Jaksch). Amer. J. Dis. Child. 44, 336 (1932).
- White, P., Endocrine Manifestations in Juvenile Diabetes. Arch. Intern. Med. 63, 39 (1939).
- White, A.—Dougherty, T. F., Influence of Hormones on Lymphoid Tissue Structures and Function. The Role of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone in the Regulation of the Lymphocytes and Other Cellular Elements of the Blood. Endocrinology 35, 1 (1944).
- Whitelaw, M. J., Case of Cushing's Syndrome Treated with Testosterone Propionate. J. clin. Endocr. 4, 480 (1944).
- Wilkins, L., Rates of Growth, Osseous Development and Mental Development in Cretins as Guide to Thyroid Treatment. J. Pediat. 12, 429 (1938).
- Wilkins, L., Epiphyseal Dysgenesis Associated with Hypothyroidism., Amer. J. Dis. Child. 61, 13 (1941).
- Wilkins, L., The Diagnosis of the Adrenogenital Syndrome and its Treatment with Cortisone. J. Pediat. 41, 860 (1952).
- Williams, R. H., Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders, Philadelphia 1956.
- Willson, D. M.—Power, M. H.—Kepler, E. J., Alkalosis and Low Plasma Potassium in a Case of Cushing's Syndrome; a Metabolic Study. J. clin. Invest. 19, 701 (1940).
- Wimmer, A., Chronic Epidemic Encephalitis, W. Heinemann, London 1924.
- Winkler, E.—Julesz, M., A basophilismusos elektrokardiogram (Электрокардиограмма при базофилизме). Неопубликованные данные (1955).
- Wislocki, G. B.—King, L. S., The Permeability of the Hypophysis and Hypothalamus to Vital Dyes, with a Study of the Hypophyseal Vascular Supply. Amer. J. Anat. 58, 421 (1936).
- Wohl, M. G.—Moore, J. R.—Joung, B. R., Basophilic Adenoma (Pituitary Basophilism); Report of Case, with Clinical Improvement of Systemic Manifestations after Irradiation of Pituitary. Radiology 24, 53 (1935).
- Wolf, W., Endocrinology in Modern Practice. Saunders, Philadelphia 1936.
- Wolfe, S. M.—Sawitz, W. G.—Paschkis, K. E., Pituitary Dwarfism and Toxoplasmosis. J. clin. Endocr. Metab. 15, 745 (1955).
- Wolfsohn, G.—Marcuse, E., Neurofibromatosis und Akromegalie. Berl. klin. Wschr. 49, 1088 (1912).
- Wooley, P. V. jun.—Mc Cammon, R. W., Bone Growth in Congenital Myxedema; Use of Serial Roentgenograms of os radius in Diagnosis and Regulation of Therapy during Infancy. J. Pediat. 27, 229 (1945).
- Wright, C. A., Pituitary Basophilism; Discussion of Additional Factors in Relation to 4 Cases. Med. Rec. (N. Y.) 141, 191 (1935).
- Yater, U. M., Acromegaly and Diabetes; Report of 6 Cases. Arch. Intern. Med. 41, 883 (1928).
- Young, F. G., Growth and Diabetes in Normal Animals Treated with Pituitary (Anterior Lobe) Diabetogenic Extract. Biochem. J. 39, 515 (1945).
- Young, F. G., Growth Hormone and Experimental Diabetes. J. clin. Endocr. 11, 531 (1951).
- Zondek, B.—Aschheim, S., Das Hormon des Hypophysenvorderlappens. Berl. Gynäk. Gesellsch. 22. Jan. 1926.—Z. Geburtsh. Gynäk. 90, 372, 378, 391 (1926).
- Zondek, B.—Aschheim, S., Das Hormon des Hypophysenvorderlappens; Testobjekt zum Nachweis des Hormons., Klin. Wschr. 6, 248 (1929).
- Zondek, B.—Krohn, H., Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). I. Die Rotfärbung der Elritze als Test-Objekt. Klin. Wschr. 11, 405 (1932).
- Zondek, B.—Krohn, H., Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin). II. Intermedin im Organismus (Hypophyse, Gehirn). Klin. Wschr. 11, 849. (1932).
- Zondek, B.—Krohn, H., Hormon des Zwischenlappens der Hypophyse (Intermedin); Chemie, Darstellung und Biologie des Intermedins. Klin. Wschr. 11, 1293 (1932).

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ЭПИФИЗА

О функции эпифиза в настоящее время еще мало известно. Возможно, что он выполняет эндокринную функцию. Такое предположение подтверждается строением эпифиза, напоминающим эндокринные железы, грануляцией паренхиматозных клеток и тем, что эпифиз подвергается обратному развитию во время пубертатного периода. Различными авторами были применены для изучения эпифиза все способы изучения функции желез, но полученные экспериментальные результаты еще нельзя считать окончательными. *Опыты с удалением железы* (Андерсен и сотр., 1934; Фoa, 1934; Дейвис и сотр., 1940; Салленс и сотр., 1941) и операции удаления эпифиза у людей подтверждают, что эпифиз не является жизненно важным органом. По мнению Фoa (1934), после удаления эпифиза ускоряется развитие гонад, в то время как Дейвис и Мартин (1940) считают, что ускоряется рост всего организма. Мартин (1941) считает, что после удаления эпифиза ускоряются и рост организма, и развитие гонад. Различными авторами были выявлены различные действия экстрактов шишковидной железы. По мнению Бургера (1933), экстракт шишковидной железы угнетает гонадотропный гормон и цикл эстрина. Зильберштейн и Энгель (1933), Энгель (1935а, б, 1937), Сафир (1934), наоборот, открыли в шишковидной железе эстрогенное вещество. Раунтри и сотрудники (1936) проводили эксперименты с экстрактом шишковидной железы, полученным по способу Хансона (1935). Под влиянием продолжительного применения экстракта Хансона (1935) рост подавляется и развитие ускоряется у следующих друг за другом генераций крыс. Начиная с третьего поколения рождались одни крысы-карлики. Эти интересные эксперименты не получили, однако, подтверждения.

Давно существует предположение о том, что между шишковидной железой и аденогипофизом имеется антагонизм. Такое предположение как бы получает подтверждение в том, что после удаления гипофиза клетки шишковидной железы размножаются (Вислоцки и сотр., 1948). Кроме наличия эстрогенного вещества в шишковидной железе, Энгель (1935а, б, 1937) доказал еще, что экстракты эпифиза влияют на работу аденогипофиза.

Можно ли считать эпифиз эндокринной железой? Базируясь на данных экспериментальной физиологии и клинических наблюдениях, дать окончательный ответ на этот вопрос в настоящее время еще нельзя. Имеются данные, доказывающие эндокринную функцию эпифиза; о них уже было сказано, и мы только добавим, что шишковидная железа поглощает больше P^{32} , чем любой другой орган, и ее способность к поглощению J^{131} уступает только щитовидной железе (Борелли, и сотр., 1941; Рейс и сотр., 1949). Против эндо-

кринной функции говорит то, что попытки получения гормона шишковидной железы до сих пор не увенчались успехом и последствия удаления эпифиза, отмеченные одними авторами, оспариваются другими (Андерсен и сотр., 1934; Денди, 1936). По новейшим данным, экстракт шишковидной железы обладает альдостеронотропным действием (Фаррел, 1949, Ковач, Дейвид и Вейс, 1960).

Опухоли эпифиза вызывают у мальчиков преждевременное половое созревание (преждевременная макрогенитосомия). По нашему нынешнему пониманию, трудно дать объяснение тому факту, почему опухоли эпифиза у девочек никогда не вызывают преждевременного полового созревания. Раньше считали, что преждевременное половое созревание связано с гиперфункцией шишковидной железы. Против этого взгляда говорит то обстоятельство, что опухоли разрушают субстанцию эпифиза и, кроме того, что возникновение преждевременного полового созревания не зависит от тканевой структуры опухоли (пинеаломы, тератомы, глиомы). Предположение о том, что разрушение эпифиза вызывает возникновение преждевременного полового созревания благодаря освобождению гонадотропной функции аденогипофиза, тоже не является доказанным. Во всяком случае, не доказано еще существование непосредственной взаимосвязи между эпифизом и гипофизом. Несомненно, что опухоли, находящиеся вблизи шишковидной железы, но не затрагивающие ее, приводят к возникновению преждевременного полового созревания. Все эти опухоли приводят к образованию внутренней гидроцефалии путем закрытия 3-го мозгового желудочка, что, в свою очередь, повреждая гипоталамический центр гонадотропной секреции, освобождает гонадотропную функцию.

Таким образом, преждевременное половое созревание на почве опухолей самой шишковидной железы или окружающих ее участков, является идентичным с преждевременным половым созреванием гипоталамического происхождения. Поэтому мы здесь считаем возможным сослаться на соответствующий раздел в главе о гипоталамических заболеваниях.

Литература

- Andersen, D. H. — Wolf, A., Pinealectomy in Rats, with a Critical Survey of the Literature. J. Physiol. (London) 87, 49 (1934).
Borell, U. — Öström, A., The Turn Over of Phosphate in the Pineal Body Compared with that in other Parts of the Brain. Biochem. J. 47, 39 (1941).
Burger, K., Über mit Zirbeldrüsenextrakten ausgeführte experimentelle Untersuchungen und deren therapeutische Möglichkeiten. Zbl. Gynäk. 57, 634 (1933).
Dandy, W. E., Operative Experience in Cases of Pineal Tumor. Arch. Surg. (Chicago) 33, 19 (1936).
Davis, L. — Martin, J., Results in the Experimental Removal of the Pineal Gland in Young Mammals. Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago) 43, 23 (1940).
Engel, P., Gegenhormone und Zirbeldrüse. Klin. Wschr. 14, 970 (1935a).
Engel, P., Über die hormonalen Eigenschaften der Zirbeldrüse. Wien. klin. Wschr. 48, 481 (1935b).
Engel, P., Über den heutigen Stand unseres Wissens über die Zirbelfunktion. Wien. klin. Wschr. 50, 1219 (1937).
Farrel, G., Glomerulotropic Activity of Acetone Extract of Tissue. Endocrinology 65, 239 (1959).
Foa, C., Meine Versuche über die Physiologie der Zirbeldrüse. Wien. med. Wschr. 84, 114 (1934).

- Hanson, A. M., Biological Effects of Active Thymus and Pineal Extracts (Mayo Foundation Lecture). *Proc. Mayo Clin.* 10, 113 (1935).
- Kovács, K. — Dávid, M. — Weisz, P., Aldosteronotroph corticosteronotroph anyag az emberi agyban. (Альдостеронотропное-кортикостеронотропное вещество в мозгу человека). *Orvosi Hetilap* 101, 1053 (1960).
- Martin, J., Experimental and Clinical Observations on Syndrome of Pineal Gland Destruction. *Ann. Surg.* 113, 1078 (1941).
- Reiss, M. — Badrick, F. E. — Halkerston, J. M., The Uptake of Radioactive Tracers by the Pineal Gland. *Proc. Anat. Soc. of Great Britain and Ireland* 83, 81 (1949).
- Rowntree, L. G. — Clark, J. H. — Steinberg, A. — Hanson, A. M., The Biological Effects of Pineal Extract (Hanson); Accruing Retardation in Growth and Accruing Acceleration in Development in Successive Generations of Rats under Continuous Treatment with Pineal Extract. *Endocrinology* 20, 348 (1936).
- Saphir, W., Concerning the Function of the Pineal Body. *Endocrinology* 18, 625 (1934).
- Silberstein, F. — Engel, P., Über das Vorkommen einer östrogenen Substanz in der Epiphyse. *Klin. Wschr.* 12, 908 (1933).
- Sullens, W. E. — Overholser, M. D., Pinelectomy in Successive Generations of Rats. *Endocrinology* 28, 835 (1941).
- Wislocki, G. B. — Dempsen, E. W., The Chemical Histology and Cytology of the Pineal Body and Neurohypophysis. *Endocrinology* 42, 56 (1948).

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

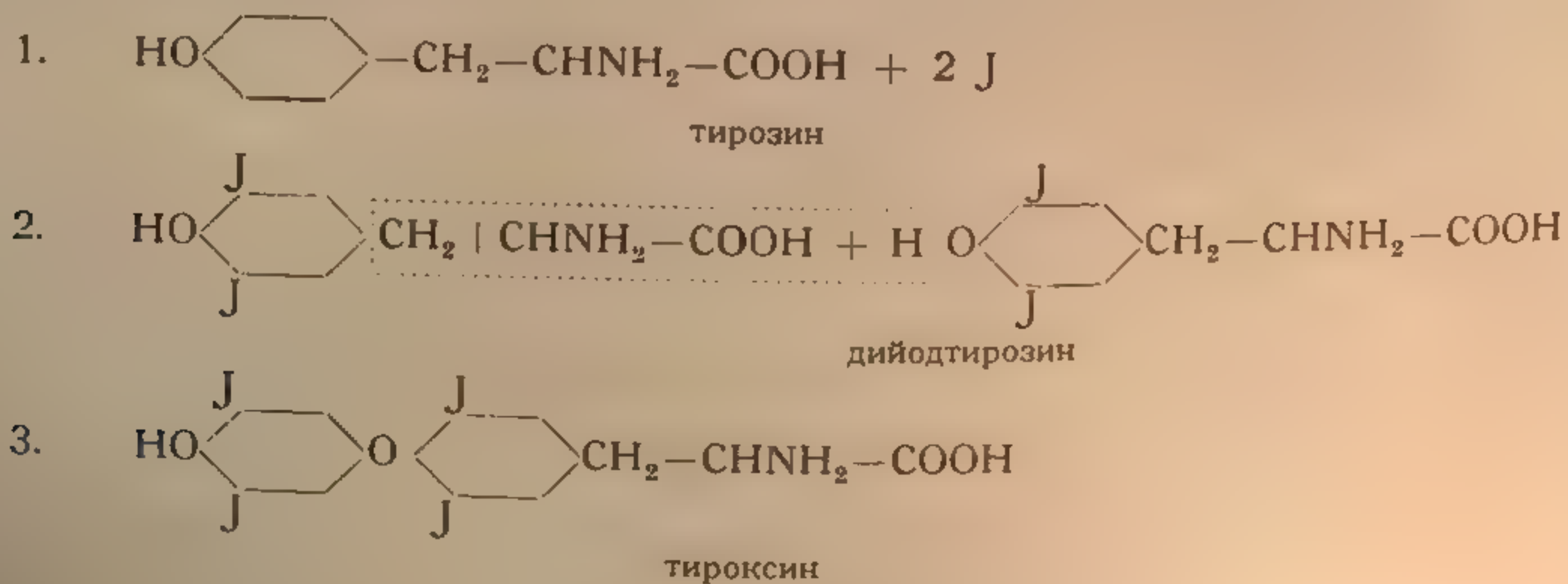
НОРМАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Функция щитовидной железы заключается в выработке одного или нескольких гормонов, содержащих йод, отложении их и выделении по мере потребности организма. Наши знания в отношении этих гормонов нельзя в настоящее время еще считать полными. Со времени открытия тироксина и вплоть до последнего времени считали, что гормоном щитовидной железы является комплексное соединение тироксина с глобулином.

Так как гормон щитовидной железы содержит йод, условием нормальной работы щитовидной железы является доставление нужного количества йода к эпителиальным клеткам, выстилающим ацинусы. Для выработки гормона кроме йода требуются еще тироксин и протеин.

Для выработки гормона щитовидной железы деятельность клеток щитовидной железы является необходимым условием. Различные фазы синтеза гормона требуют разной степени функции эпителиальных клеток щитовидной железы. Синтез белков обязательно нуждается в деятельности клеток, но присоединение йода к молекуле тироксина уже не обязательно требует этого. Многим авторам удалось получить в пробирке соединения йода с белками и синтезировать таким образом соединения, сходные по своему действию с гормоном щитовидной железы (Лерман и сотр., 1939; Рейнеке и сотр., 1943).

Йодосодержащие соединения питательных веществ всасываются в кишечнике в виде йодидов и, поступая в кровь, достигают клеток щитовидной железы. Йодиды не могут быть использованы щитовидной железой для синтеза гормона; для этого требуется йод. Йод освобождается из йодидов системой пероксидазы. Биосинтез тироксина происходит, по всей вероятности, следующим образом:

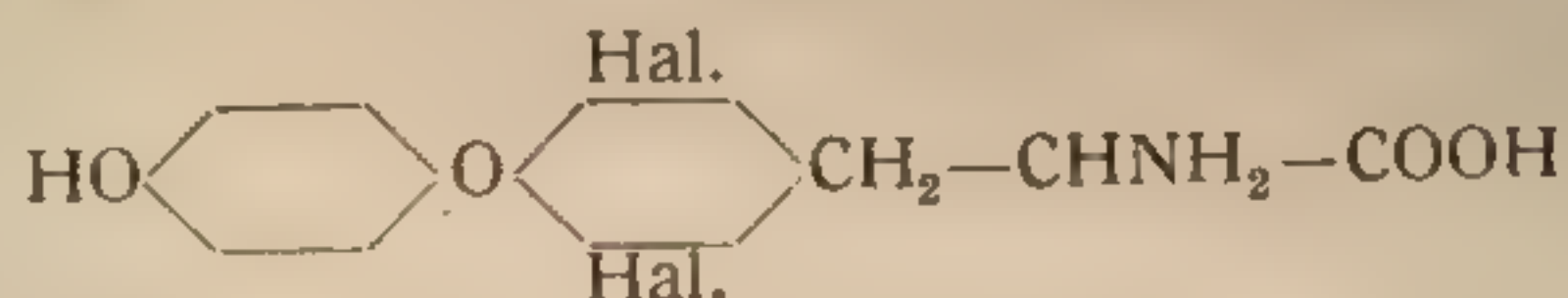


В дальнейшем дийодтирозин + тироксин + белок (глобулин) образуют комплексное соединение: тиреоглобулин с молекулярным весом около 700 000. Тиреоглобулин откладывается в виде коллоида в щитовидной железе.

По новейшим данным, в молекуле тиреоглобулина, кроме дийодтирозина и тироксина, содержатся еще и другие дериваты йодосодержащих аминокислот. По нашему сегодняшнему представлению, молекула тиреоглобулина содержит следующие йодосодержащие соединения (Банси, 1958):

Йодгистидин (не имеющий биологического значения)	2—3%
3-монойодтирозин	10—15%
3,5-дийодтирозин	30—40%
3,3'-дийодтиронин (менее эффективный)	25%
3,5,3'-L-трийодтиронин (очень эффективный)	5—7%
3,3',5'-L-трийодтиронин (менее эффективный)	2%
3,5,3',5'-L-тетрайодтиронин (тироксин)	20%

В настоящее время еще в силе взгляд, существующий уже несколько десятилетий, согласно которому считается, что более значительным тиреоидеоподобным, т. е. тироксинообразным эффектом среди дериватов тирозина обладают имеющие в тиронинном ядре (т. е. в тироксине, лишенном йода) или в ядре соответствующей кетонной кислоты по крайней мере по два галогенных атома:



(или $\text{CH}_2\text{—CO—COOH}$, снова превращающаяся в организме в аминокислоту).

Нам неизвестен механизм, позволяющий временное отложение тиреоглобулина в виде коллоида. Предполагается, что здесь играют роль энзиматические процессы, как и при мобилизации тиреоглобулина. Мобилизация тиреоглобулина осуществляется протеолитическим ферментом (Де Робертис и сотр., 1948). Процесс мобилизации усиливается тиреотропным гормоном и подавляется йодом. Тиреотропный гормон инактивируется во время его воздействия на щитовидную железу. Инактивирование осуществляется при участии оксидативной энзиматической системы. Инактивный тиреотропный гормон может реактивироваться с помощью некоторых восстановительных веществ, каким является, например, *тиоурацил* (Раусон, 1949). Под влиянием протеолитических энзимов тироксин, связанный с полипептидами или с другими белками меньшего молекулярного веса, или тиронин, содержащий йод в меньшем количестве, освобождаются и через лимфатические капилляры попадают в кровь и оттуда в клетки организма.

Если крысам в эксперименте интраперитонеально вводится радиоактивный йод, то 3,3'-дийодтиронин обнаруживается в сыворотке в большой концентрации (Рош и сотр., 1955). Эти авторы в дальнейшем изучали процессы энзиматического гидролиза тиреоглобулинов при помощи хроматографии и автордиографии (1956) и им удалось доказать, что щитовидная железа,

кроме известного уже тироксина и 3,5,3'-трийодтиронина, сецернирует еще 3,3'-дийодтиронин и 3,3'5'-трийодтиронин. Все дериваты тиронина являются L-типами. У 27 из 52 больных, получавших лечение радиоактивным йодом по поводу заболевания щитовидной железы, с помощью хроматографического фракционирования можно было обнаружить в сыворотке наличие меченного трийодтиронина уже через 60 минут.

Соотношение монойодтирозина и дийодтирозина постоянно меняется в щитовидной железе у крыс, и интенсивность работы щитовидной железы зависит от соотношения этих двух соединений. Упомянутое соотношение интересно влияет на содержание 3,5,3'-трийодтиронина и тироксина в молекуле тиреоглобулина. Относительно высокому уровню трийодтиронина соответствует высокий уровень монойодтирозина, из чего следует, что последний является не только предшественником дийодтирозина, но находится в самой тесной связи с синтезом трийодтиронина (Лахивер и сотр., 1955).

Действие гормона щитовидной железы, как и любого другого гормона, решается на периферии, в клетках. Наличие скрытого периода перед проявлением действия тироксина объяснялось (Тибо, 1957) тем, что осуществлению периферического влияния предшествует процесс химического преобразования, связанный с ферментативными системами самих тканей. Было доказано, что гормональный обмен, происходящий на периферии, значительно влияет на активность гормонов. В печени и других органах была открыта система ферментов, осуществляющих процессы дейодинирования; эта система, по всей вероятности, играет роль в процессах дейодинирования гормонов щитовидной железы на периферии (МакЛагган и сотр., 1957).

Действие уксуснокислотных дериватов тиронинного ядра впервые было изучено Питт—Риверсом (1953) в эксперименте на животных. Позже Селенков и сотрудники (1955) изучали биологическую активность этих соединений, напоминая своей структурой тироксин. Лерман и сотрудники (1956) вводили внутривенно тетрайодтироуксусную кислоту больным микседемой и нашли, что в то время как действие, усиливающее основной обмен тетрайодтироуксусной кислоты составляет 1/15 часть того же действия у L-тироксина, то трийодтиронин (ТРИАК) составляет всего 1/4—1/6 часть. В суточных дозах — меньше, чем 1,5 мг, — трийодтироуксусная кислота почти не влияет на основной обмен, но у больных микседемой вызывает снижение уровня холестерина в сыворотке и усиление выделения креатина. Большие дозы три- и тетрайодуксусной кислоты повышают основной обмен уже в первые часы после введения, а эффект тироксина обнаруживается только спустя 24 часа. Эти исследования говорят в пользу того, что гормоны щитовидной железы проявляют свое действие в тканях в виде уксуснокислотных дериватов.

Диссоциированное действие трийодтироуксусной кислоты было изучено еще и другими авторами (де Грефф и сотр., 1957). Они не обнаружили никакого влияния ТРИАК-а на основной обмен, но нашли, что ТРИАК действует и на уровень холестерина, и на выделение натрия и фосфора.

Другие авторы считают, что трийодтироуксусная кислота, трийодтиронин и тироксин оказывают вообще одинаковое влияние на основной обмен и уровень холестерина у больных микседемой. В одном случае действие ТРИАК-а на уровень холестерина оказалось сильнее, чем действие тироксина (Троттер, 1957). У эвтиреоидных лиц все три соединения понижают уровень холестерина и затрудняют поглощение радиоактивного йода. Актив-

ность трийодтиронина в обоих случаях оказалась в пять раз сильнее, чем эффект тироксина. ТРИАК составляет только 1/5 часть активности тироксина.

Кроме этого было обнаружено, что триоксамин является очень эффективным сенситизирующим средством, несмотря на то, что не оказывает никакого влияния на окислительные процессы. Уксусноокислотные дериваты ведут себя как раз наоборот. Пропионкислотные дериваты действуют на процессы метаморфоза в 100—1000 раз сильнее, чем тироксин (Тибо, 1957).

Трийодтиронин значительно подавляет влияние тиреотропного гормона на клетки, выстилающие ацинусы щитовидной железы у гипофизэктомированных крыс. Действие в пять раз сильнее, чем у тироксина (Фарб-рини, 1955).

Куррие в своих экспериментах с изотопами доказал в 1957 году, что 3,3',5'-трийод-L-тиронин задерживает поглощение радиоактивного йода в щитовидной железе сильнее, чем тироксин. Несмотря на то, что задерживающее влияние осуществляется главным образом путем торможения тиреотропного гормона, есть основания думать и о непосредственном воздействии на щитовидную железу. В отношении активности струмипривного действия известные до сих пор 4 гормона щитовидной железы следуют друг за другом в нижеследующем порядке: активнее всех — 3,5,3'-L-трийодтиронин, за ним следует тироксин, потом 3,3'-дийод-L-тиронин и слабее всех действует 3,3',5'-трийод-L-тиронин. Интересно отметить, что последнее соединение оказывает выраженное воздействие на присоединение йода и почти не оказывает никакого влияния на метаморфоз головастиков. В соответствии с этим физиологическая специфичность различных йодтиронинов считается доказанной.

Вопрос о том, каким образом влияет содержание тиреоглобулина, далее, тироксина или трийодтиронина в щитовидной железе и крови на секрецию тиреотропного гормона передней долей гипофиза, еще нельзя считать решенным. Большинство имеющихся данных говорят в пользу того, что регулирующий центр секреции тиреотропного гормона располагается в передней части гипоталамуса (Ганонг и сотр., 1955; Харрис, 1956). Исследования, проведенные Мессом (1959), указывают на то, что область уздечки может играть некоторую роль в регуляции секреции тиреотропного гормона. Особенно интересными являются опыты (Куррие, 1951), доказывающие, что радиоактивный йод и меченные радиоактивным йодом тироксин и трийодтиронин (Йенсен и сотр., 1951) откладываются не в передней доле гипофиза, а в задней доле и в области серого бугра. Интересно отметить, что наиболее активный из двух трийодтиронинов, 3,5,3'-трийод-L-тиронин располагается в задней доле (Куррие, 1957). До применения радиоактивных изотопов Шиттенхельм доказал уже в 1932 году, что после впрыскивания тироксина содержание йода в сером бугре увеличивается в десять раз.

Эти данные противоречат исследованиям Скау и сотрудников (1955) и Эйлера и сотрудников (1956), в которых они нашли, что тироксин действует якобы непосредственно на переднюю долю. По мнению этих авторов, тироксин подавляет секреторную работу щитовидной железы, если его вводить прямо в переднюю долю. Введение непосредственно в гипоталамус остается — по их мнению — без эффекта. Передняя доля, пересаженная в глаз, тоже реагирует на введение тироксина.

Если впрыскивать крысам с удаленной щитовидной железой 3,5,3'-трийод-L-тиронин, то в мышцах и почках этих животных можно обнаружить 3,3'-дийод-L-тиронин и 3,5,3'-трийодуксусную кислоту. Из этого следует,

что обмен введенного в организм животного гормона может происходить по двум путям: частичное дейодинирование без изменения остаточного аланина или деградация остатка без дейодинирования (Рош и сотр., 1957). Принимая во внимание, что 3,5,3'-трийодуксусная кислота оказывает непосредственное воздействие на обмен веществ, в то время как действие гормона щитовидной железы проявляется только по истечении определенного времени скрытого периода, можно предполагать, что трийодтироуксусная кислота, как промежуточный продукт расщепления гормона щитовидной железы, является одним из активных факторов обмена веществ.

Гросс и сотрудники (1957) на основании изучения обмена веществ у кроликов после введения меченого радиоактивным J^{131} трийодтиронина выдвинули гипотезу о том, что наиболее важный инкрет щитовидной железы, тироксин, превращается в печени и почках в трийодтиронин, после чего по ходу дальнейшего превращения образует комплекс. Данный комплекс попадает в общий круг кровообращения и является предшественником трийодтиронина, обнаруживаемого в тканях.

Что влияет на деятельность клеток щитовидной железы? Роль наследственных факторов, хотя и не подлежит сомнению, все же не является решающей. Без оптимальных условий для нормальной работы клеток щитовидной железы, созданных внешними факторами, наследственный фактор никогда не может проявить свое действие. В регуляции работы щитовидной железы в настоящее время наибольшее значение придается тиреотропному гормону гипофиза. Под влиянием этого гормона размножаются эпителиальные клетки, выстилающие ацинусы. Клетки становятся высокими и ацинусы опорожняют коллоид. Гипофизэктомия, как известно, понижает выделение гормона щитовидной железы почти в десять раз (Рандалл и сотр., 1951).

В последнее время Фёльдеш и сотрудники (1959) обратили внимание на роль нервной системы. В эксперименте им удалось воздействовать на работу щитовидной железы веществом, действующим и на нервную систему. При раздражении симпатических нервных стволов шеи Сабо и сотрудниками (1956) было отмечено усиление деятельности щитовидной железы.

Если учесть все упомянутые данные, то, по-видимому, можно предполагать, что в молекуле тиреоглобулина содержатся несколько активных гормонов щитовидной железы. Из этого следует, что тиреоидный эффект зависит не только от количества выделенного тиреоглобулина, но и от соотношений различных фракций, содержащихся в нем. Освобождающиеся под влиянием протеолитических ферментов гормоны путем воздействия, с одной стороны, на гипоталамус и, с другой — на переднюю долю гипофиза представляют собой как бы механизм авторегуляции секреции тиреотропного гормона. Кроме этого, как известно, гормоны щитовидной железы связываются с различными клетками разных органов, и промежуточные продукты их распада, образующиеся под влиянием ферментативных систем периферии, могут быть носителями различных специфических действий.

Нельзя сказать, чтобы новейшие данные экспериментального изучения этого вопроса уменьшили бы значение старых клинических наблюдений о большом значении психики в регуляции деятельности щитовидной железы.

ЗНАЧЕНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ЙОДНОМ ОБМЕНЕ ОРГАНИЗМА

Выше было упомянуто, что образование тироксина зависит от содержания йода в щитовидной железе. Из этого следует, что между содержанием йода в щитовидной железе, секрецией тиреотропного гормона и деятельностью и структурой щитовидной железы должно существовать теснейшее взаимоотношение. Неоспоримой является заслуга *Марине* и сотрудников (1909a, b), что они обратили внимание на это, еще не располагая ни микрометодиками определения йода, ни радиоактивными изотопами для изучения йодного обмена. *Марине* (1935a, b) доказал, что если содержание йода в щитовидной железе снижается ниже, чем 0,1% сухого материала, тогда возникают гистологические изменения, в образовании которых, по нашему нынешнему представлению, тиреотропному гормону отводится решающая роль. Эти изменения могут быть двоякими: 1. из ацинусов исчезает коллоид, 2. возникает гиперплазия активной ткани железы. Последнее по праву рассматривается как рабочая гипертрофия. Если не устраняется недостаток в йоде, возникает атрофия от истощения и больные могут заболеть микседемой.

В случае нормализации йодоснабжения такой гиперплазированной щитовидной железы в ней быстро накапливается много коллоида и образуется т. н. коллоидный зоб.

Образование зоба может иметь несколько причин. Может быть, что вместе с питательным материалом в организм не попадает достаточного количества йода (экзогенный недостаток йода). Такие случаи встречаются в областях эндемического зоба. Возможно, что йод не достигает щитовидной железы из-за плохого всасывания (например, при хронических поносах). Может образоваться зоб, если организму не хватает нужных строительных материалов (тиронин, белки) для построения гормона щитовидной железы («зоб голодания»). Щитовидная железа не в состоянии присоединять йод с молекулой тирозина (при передозировке препаратов тиюреа), или щитовидная железа плохо откладывает йод, что тоже приводит к нарушению гормонального синтеза. Бывает, что щитовидная железа не в состоянии задерживать тироксин (в случае гипертиреотропизма). И в этом случае щитовидная железа находится в состоянии йодного голодания. Если экзогенное снабжение йодом может удовлетворить лишь нормальную потребность щитовидной железы, то возникает относительная недостаточность йода во всех тех случаях, когда потребность организма в гормоне щитовидной железы хотя бы временно повышается при физиологических условиях. Таким же образом может образоваться зоб (например, при беременности).

Со времени открытия антитиреоидных препаратов и радиоактивного йода наши знания в отношении йодного обмена расширились.

В настоящее время известно, что струмигенные препараты разделяются на две группы: на группу производных тиюреа и на группу производных тиоцианата, действующих по собственному механизму на йодный обмен. Основной характерной особенностью клеток щитовидной железы является то, что они в состоянии связывать в 25 раз большее количество йодидов, чем сыворотка (*Вандерлан* и сотр., 1947). Йодиды находятся в клетках в неизменной форме до тех пор, пока они не пристроены к молекуле органического соединения. В форме органических соединений откладывается в 20 раз больше йода, чем в виде анорганических соединений.

Исследования последних лет доказали, что отложение йодидов и синтез гормона щитовидной железы являются независимыми друг от друга процессами. Опыты *Вандерлана* и сотрудников (1947), проведенные на крысах, доказали, что тироурацил не противодействует способности щитовидной железы концентрировать анорганический йод. Вместо этого под его влиянием нормальная щитовидная железа опорожняется йод и в десять раз возрастает поглотительная способность щитовидной железы в отношении меченых радиоактивными изотопами йодидов. Отложенные таким путем йодиды, однако, не могут присоединяться к молекуле тирозина. Из этого следует, что тирозин не влияет на поглощение йодидов, но затрудняет синтез дийодтирозина и тироксина в щитовидной железе. Подобно действуют ПАСК и сульфамиридин (*Банси*, 1958). После введения тиоцианата калия животным, сейчас же йодиды выводятся из щитовидной железы. Значит, тиоцианат подавляет поглощение неорганического йода в щитовидной железе. Подобное действие тиоцианатов можно свести на нет дачей нескольких мг йодида калия. Поглощение йода щитовидной железой подавляется кроме того перхлоратом и кобальтом.

Большой интерес представляют работы *Стенбёри* и сотрудников (1950, 1951), согласно которым щитовидная железа у кретинов ведет себя так же, как щитовидная железа у крыс после предварительной дачи тироурацила, т. е. быстро поглощает радиоактивный йод и под влиянием тиоцианата так же быстро выделяет. Значит щитовидная железа у этих больных не только сохранила способность связывать йодиды, но даже усилила ее, вместе с тем щитовидная железа теряет способность синтезировать тироксин (*Стенбёри* и сотр., 1955).

В отдельных случаях, при сохранении способности присоединения йода в молекулу тирозина, все же не может осуществиться образование тироксина. У некоторых кретинов накопленные йодиды не превращаются в органическое соединение. Стали известными случаи, когда оказалось, что поглощение йода у кретинов было нормальным или повышенным и имелось значительное содержание йода, связанного с белками (*МэкГирр* и сотр., 1955). Может быть, часть кретинов, судя по функции щитовидной железы, является «дистиреоидной», т. е. их щитовидная железа сецернирует гормон не нормального состава. Можно найти кретинов с нормальным обменом органического йода.

С помощью применения радиоактивных изотопов, в частности радиоактивного йода, мы смогли ознакомиться с судьбой тироксина и дийодтирозина в организме. После внутривенного введения радиоактивного тироксина, наблюдается увеличение количества J^{131} в щитовидной железе, независимо от концентрации тироксина в сыворотке. Этот йод несомненно происходит от расщепления тироксина (*Майент* и сотр., 1950). За 24 часа расщепляется приблизительно одна третья часть тироксина. С другой стороны, дийодтирозин после внутривенного введения, передает весь свой запас йода уже через 6 часов.

По последним работам *Добинса* (1954), берется вообще под сомнение тот взгляд, что синтез тироксина осуществляется через дийодтирозин.

Принимая во внимание вышесказанное, становится ясным, что деятельность щитовидной железы связана с несколькими энзиматическими системами. Кроме системы пероксидазы, *Рош* и сотрудники (1951) открыли дейодазу и *Левином* был открыт (1950) энзим щитовидной железы, обладающий



муколитический йодид тироний йода гормон щитовидной железы. Ниже по организму. железы про в кишечник в щитовидной железе захватывают йод, получают интенсивный йод пр зом, йод пр предшествует

соединения двух молекул диiodтирозина образуется тироксин. На этот процесс, кроме тиреотропного гормона, действуют еще некоторые энзимы окисления. Путем дейодинирования образуются из тироксина ди- и трийодтиронин. 5. О связи с белком (образование коллоида) нам известно мало; знаем лишь, что тиреотропный гормон задерживает, а йод стимулирует ее. 6. Мобилизация тироксина или ди- и трийодтиронина из коллоида. Этот процесс катализируется протеолитическим ферментом. Йод задерживает процесс. Таким образом, йод задерживает возникновение гипертиреоза в трех направлениях: понижает секрецию тиреотропного гормона и тем самым тормозит синтез тироксина. Йод может непосредственно тормозить образование тироксина и кроме этого задерживать мобилизацию тироксина из коллоида. 7. Утилизация гормона щитовидной железы. Тироксин или, что более правильно, трийодтиронин после мобилизации из коллоида попадает в клетки и усиливает там процессы окисления. При этом важную роль могут играть различные промежуточные продукты расщепления тиронина. 8. Гормон щитовидной железы и продукты его распада, в том числе и анорганический йод, выводятся из организма частично почками и частично печенью и желчными путями.

Тиреотропный гормон, вернее, его метаболический фактор стимулирует связывание йода и синтез тироксина (Грир, 1952). Окисляющие энзимы способствуют связыванию йода с тирозином и синтезу тироксина.

Фазы гормонального синтеза можно тормозить различными веществами. Эксперименты с применением радиоактивного йода доказали, что тиоцианаты затрудняют захват йода и его отложение в щитовидной железе, тиоурацил противодействует присоединению йода к молекуле тирозина и сульфпрепараты избирательно подавляют синтез тироксина. Все вещества, задерживающие одну из фаз гормонального синтеза, приводят одновременно к усилению секреции тиреотропного гормона и таким образом вызывают образование зоба и экзофтальма.

Выяснение механизма действия антитиреоидных препаратов вооружило нас правильным методом лечения, когда, применяя йод, мы стараемся уравновесить гипертиреотропизм антитиреоидных препаратов. Йод тормозит энзиматический процесс, способствующий мобилизации тироксина из коллоида.

Мансфельду (1943) удалось получить несколько активных факторов из щитовидной железы. Такими являются *термотирин А* и *В*, позволяющие понижать процессы сгорания по мере потребности организма и соответственно временам года. Им был получен миелотропный фактор, стимулирующий работу костного мозга.

В наших исследованиях (Юлес, Сатмари, Холло, Сусекар, 1954; Юлес, Сатмари, Холло, Фаркаш, 1955) удалось доказать, что гиалуронидаза путем торможения секреции тиреотропного гормона подавляет функцию щитовидной железы. Дина и сотрудники (1955) в других экспериментах пришли к такому же выводу. По последним данным, гиалуронидаза в эксперименте на животных повышает уровень холестерина сыворотки и не устраняет действия пропилтиоурацила, вызывающего гиперплазию щитовидной железы. Эти опыты подтверждают существование периферического действия у гиалуронидазы (Юлес, Ковач, Давид, Махер, 1960).

Наиболее благоприятные условия для изучения действия удаления щитовидной железы имеются у молодых животных. После удаления щитовидной железы наступает замедление всех процессов обмена веществ. В основе за-

медления обмена веществ стоит понижение окислительной активности в клетках. Все признаки, возникшие после удаления щитовидной железы, по сути дела, связаны с этим основным изменением.

Удаление щитовидной железы одинаково сказывается на обменных процессах как органического, так и неорганического характера. Понижение обмена веществ отражается в понижении потребления кислорода у животных. В результате понижения белкового обмена увеличивается содержание мочевины в крови и одновременно с этим понижается выделение азота в целом, и в частности мочевины и креатина. Увеличивается содержание креатина как в сердечной, так и в скелетной мускулатуре. Выпадает специфически-динамическое действие белков (Бауманн и сотр., 1925). Влияние на углеводный обмен проявляется в умеренном понижении уровня сахара крови и ослаблении процессов гликогенолиза в печени. В результате последнего увеличивается содержание гликогена в печени (Шварц, 1937). С другой стороны, нередко отмечается уменьшение содержания гликогена в сердечной мускулатуре. Понижение окисления жиров приводит к ожирению. Увеличение содержания холестерина (Флейшман и сотр., 1942) и липазы крови указывает на расстройство жирового обмена. По данным последних работ Хеллмана и сотрудников (1959), оказывается, что при недостаточности гормона щитовидной железы уменьшается секреция андростерона в коре надпочечников. Известно, что андростерон влияет на уровень холестерина крови понижающе и при его пониженной секреции уровень холестерина крови повышается. Гиперхолестеринемия при микседеме может быть объяснена этим обстоятельством. Уменьшается содержание жиров в мышцах. Гипотония тиреоидэктомированных животных объясняется теми нарушениями белкового, углеводного и жирового обменов, которые имеют место в мышцах после удаления щитовидной железы. Может быть, запоры тоже частично связаны с этим.

Недостаток гормона щитовидной железы благоприятствует анаболической фазе водного обмена, в результате чего увеличивается содержание межклеточной жидкости в тканях. Благодаря влиянию, оказанному на неорганический обмен веществ, понижается уровень йода крови. Понижается также и выделение йода, фосфора и кальция.

Тот факт, что гормон щитовидной железы оказывает определенное воздействие на рост организма, подтверждается задержкой роста, наступающей после удаления щитовидной железы у молодых животных (Гудернач, 1912). Задерживается и умственное развитие. Можно сказать, что страдают процессы дифференцировки тканей, причем тем сильнее, чем раньше была произведена операция удаления щитовидной железы. Наблюдаются трофические расстройства кожи и ее придаточных образований. Задерживаются процессы развития костей. У подопытных животных наблюдается преждевременное старение. Важность той роли, которую играет гормон щитовидной железы, особенно в период развития организма, подтверждается глубокими и порой необратимыми изменениями организма, возникающими в результате микседемы, начинающейся еще во внутриутробной жизни. С другой стороны, микседема у взрослых, как известно, хорошо поддается субституционной терапии.

Гормон щитовидной железы влияет и на терморегуляцию организма. Из этого следует, что температура кожи животного после удаления щитовидной железы понижается. Люди после удаления щитовидной железы становятся не только гипотермичными, но и зябкими.

Удаление щитовидной железы сказывается на всех эндокринных железах. Такое воздействие осуществляется через гипофиз. Имеются, однако, такие явления, которые указывают на непосредственную связь щитовидной железы с некоторыми эндокринными железами. То, что после удаления щитовидной железы у подопытных животных наблюдается гипертрофия гипофиза, было установлено еще *Роговичем* (1888/89). Действие удаления щитовидной железы на аденогипофиз было подтверждено и другими авторами (*Херринг*, 1908; *Траутманн*, 1916; *Чен* и сотр., 1934; *Марине*, 1935a; *Штейн* и сотр., 1942). Гистологическая картина гипофиза характеризуется значительным снижением количества эозинофильных клеток, более выраженным, чем при кастрации, и одновременно с этим наблюдается размножение базофильных клеток; некоторые считают, что увеличивается количество ацидофильного коллоида. Базофильные клетки размножаются подобно тому, как это наблюдается при кастрации, но при помощи специальной методики окрашивания можно отличить базофильные клетки после удаления щитовидной железы от базофильных клеток при кастрации (*Хольвег* и сотр., 1933; *Северингхауз*, 1933; *Цеквер* и сотр., 1935; *Альтшуле* и сотр., 1937). Удаление щитовидной железы влечет за собой не только изменение микроструктуры гипофиза, но и естественно, что изменяется и функция гипофиза. Литературные данные в отношении содержания тиреотропного гормона в аденогипофизе не едины, но все авторы сходятся на том мнении, что после удаления щитовидной железы увеличивается содержание тиреотропного гормона как в сыворотке, так и в моче (*Хертиц* и сотр., 1936; *Эмерсон* и сотр., 1938; *Раусон* и сотр., 1938; *Коллин*, 1940). Содержание гонадотропного гормона в аденогипофизе увеличивается после тиреоидэктомии; в то же время в нем понижается содержание соматотропного гормона. *Эйк-Несс* и сотрудники (1956) наблюдали ослабление функции коры надпочечников у собаки после удаления щитовидной железы. *Бата* и сотрудники (1959) несколько видоизменили условия опыта и получили противоречивые результаты. После удаления щитовидной железы улучшается картина несахарного диабета как в клинике, так и в эксперименте (*Махони* и сотр., 1935; *Сванн* и сотр., 1939). После удаления щитовидной железы утолщается корковый слой надпочечников (*Херринг*, 1920; *Дин* и сотр., 1947). В то же время уменьшается выделение 17-кетостероидов и понижается чувствительность к адреналину. После тиреоидэктомии понижается функциональная способность половых желез (*Фредериксон* и сотр., 1947), задерживается овуляция (*Чу*, 1944) и сперматогенез (*Салмон*, 1936). С другой стороны, после удаления щитовидной железы усиливается половая функция кроликов во время пубертатного периода (*Марин*, 1935b). После тиреоидэктомии ускоряется инволюция вилочковой железы (*Жанделиз* и сотр., 1909; *Марине* и сотр., 1924). Собаки после удаления щитовидной железы становятся менее чувствительными в отношении адреналиновой гипергликемии, чем нормальные животные (*Бодански*, 1923; *Бёрн* и сотр., 1925). По данным исследований *Бодански*, овцы после удаления щитовидной железы приобретают большую чувствительность к инсулину, чем нормальные животные. Он считает, что гормон щитовидной железы благоприятно действует на процессы гликогенолиза, в результате чего гипогликемия от инсулина усиливается после удаления щитовидной железы и ослабевает после дачи препаратов щитовидной железы.

Физиологическое действие гормона щитовидной железы проявляется в усилении окислительных процессов в организме. Это и является основным дей-

ствием гормона или гормонов щитовидной железы, которое осуществляется метаболитами, образовавшимися под влиянием воздействия различных энзиматических систем периферии. В результате влияния гормона щитовидной железы на белковый (азотистый) обмен увеличивается выделение азотосодержащих веществ. Причина такого явления заключается в усиленном распаде тканей и усиленном окислении экзогенных, азотосодержащих веществ. Уменьшается содержание креатина в сердечной и скелетной мускулатуре (Бодански и сотр., 1935; Бодански и сотр., 1936; Ванг, 1939; Уилкинс и сотр., 1946). Действие, оказанное на углеводный обмен, проявляется в нескольких формах. Гормон щитовидной железы неблагоприятно влияет на способность печени образовывать гликоген. Усиленный гликогенез влечет за собой умеренное повышение уровня сахара крови. Усиленное всасывание сахара в кишечнике тоже действует в сторону повышения уровня сахара крови (Бретт и сотр., 1925; Альтхаузен и сотр., 1938). Толерантность понижается не только в отношении декстрозы, но и к галактозе. Уменьшается содержание гликогена в печени и мышцах (Курияма, 1917, 1918; Мозес, 1944). Усиленное окисление жиров сопровождается потерей веса. Гормон щитовидной железы мобилизует жиры из депо, что одновременно сопровождается мобилизацией жидкости. Понижается уровень холестерина и липазы крови (Харкстал и сотрудники; Бауэр и сотр., 1935; Флейшман и сотр., 1942). Влияние на неорганический обмен веществ отражается в усилении диуреза и выделении кальция, фосфора и йода. Усиленное выделение кальция при этом не сопровождается повышением уровня кальция в сыворотке. Повышается содержание йодопротеинов крови. Увеличивается содержание фосфатазы в костях. Ядра окостенения появляются раньше.

Рост и развитие организма требуют нормальной секреции гормона щитовидной железы (Камерон и сотр., 1921; Эванс и сотр., 1939). То же самое относится к нормальному течению менструального цикла. Под его влиянием ускоряется метаморфоз амфибий за счет количественного роста (Гудернач, 1912; Уленхут и сотр., 1935). Гормон щитовидной железы увеличивает минутный объем сердца (Лерман и сотр., 1934; Стюарт и сотр., 1942), общий объем крови (Гибсон и сотр., 1939) и специфически-динамическое действие белков (Бауманн и сотр., 1925).

Какие последствия возникают, если вводить человеку внутривенно большие дозы (5—10 мг) тироксина? В течение первых 24 часов никакого эффекта не наблюдается. После этого начинает повышаться основной обмен, достигая своего максимума через неделю и возвращаясь к норме только спустя 2—3 недели. В настоящее время еще до конца не выяснено данное явление. Тироксин, по мнению Иишкеуца и его школы (Иишкеуц 1935; Иишкеуц и сотр., 1937a, 1937b, 1937c; Иишкеуц и сотр., 1942a, 1942b, Гергей, 1943; Иишкеуц младший и сотр., 1943; Иишкеуц мл., 1943; Иишкеуц мл. и сотр., 1948a, 1948b, 1948c), достигает своего окончательного воздействия на ткани через центрально-нервный механизм. Непосредственное влияние тироксина было отмечено Балогом и сотрудниками (1950), Донхоффером и сотрудниками (1952), но результаты получены противоречивые, и со временем накопились данные об отрицательных результатах повторных экспериментов (Донхоффер, 1957).

Длительная передозировка гормона щитовидной железы сопровождается такими же признаками, как гипертиреоз в клинике. Усиление окислительных процессов в конце концов приводит к исхуданию. Распад тканей преоб-

ладает над построением тканей. Организм истощает жировые депо. Понижается уровень холестерина сыворотки. Понижается уровень липазы сыворотки, в то время как содержание протеолитического энзима увеличивается. Сердечная мускулатура теряет гликоген, креатинин, калий и фосфор. Катаболические процессы, совершающиеся в сердечной мускулатуре, усиленная выработка адреналина и повышенная потребность в кислороде рано приводят к возникновению мерцания предсердий и в конечном итоге — к сердечной недостаточности. Под нашим наблюдением находился больной, страдающий микседемой и длительное время принимавший ежедневно по 40 таблеток тиреоидеи (каждая по 0,3 г). Больной поступил в клинику в состоянии резкого исхудания. Состояние, однако, оказалось еще обратимым. Под влиянием токсических доз гормона щитовидной железы, заметно усиливается выделение кальция с калом. У молодых это сопровождается задержкой роста костного скелета, у пожилых людей возникает остеопороз. Усиливается перистальтика кишечника. В картине крови отмечается ретикулоцитоз. Возрастает психомоторное возбуждение; больные сильно потеют.

Часть проявлений передозировки гормона щитовидной железы возникает при участии других гормональных систем. Понижается содержание тиреотропного гормона в гипофизе (*Рефорзо-Мембрайвз*, 1943) и одновременно с этим в сыворотке и моче (*Арон*, 1933). Многими авторами отмечены гистологические изменения со стороны гипофиза при передозировке тироксина, вернее, тиреоидеи (*Северингхауз* и сотр., 1934; *Марине* и сотр., 1935). Гормон щитовидной железы усиливает диурез у больных несахарным диабетом. Под его влиянием утолщается корковый слой надпочечников (*Хоскинс*, 1910; *Херринг*, 1920; *Ингле* и сотр., 1938; *Утила*, 1940; *Дин* и сотр., 1947), уменьшается выделение 17-кетостероидов и усиливается чувствительность к адреналину. После введения препаратов щитовидной железы ослабляется функция гонад (*Тобин*, 1942) и увеличивается в объеме поджелудочная железа (*Хашимото*, 1920). Сахарный диабет ухудшается под влиянием больших доз препаратов щитовидной железы. Поэтому нельзя давать эти препараты диабетикам с целью похудения. Во всех состояниях, где увеличивается активность щитовидной железы, обычно обнаруживается и гипертрофия вилочковой железы.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При разборе патомеханизма заболеваний щитовидной железы приходится считаться с двояким построением тиреогормональной системы. Тиреогормональная система, с одной стороны, действует по церебробландулярному типу и, с другой, по церебропитуитарному типу. Первый тип деятельности осуществляется потому, что гипоталамус, и вообще центральная нервная система, имеет непосредственные связи с щитовидной железой. Чаще всего, однако, тиреогормональная система действует по церебропитуитарному типу. Множество клинических наблюдений и экспериментальных данных доказывает, что щитовидная железа функционирует под кортико-гипоталамическим управлением.

Деятельность тиреогормональной системы может начинаться в любом из ее центров. Активация этих центров осуществляется нервным путем.

Импульсы поступают либо со стороны коры, либо со стороны периферии. Раздражение центров происходит все же главным образом посредством «химических посланцев». Эти «посланцы» достигают соответствующих центров центральной нервной системы, следуя току крови. Главным раздражителем является колебание уровня йода крови: понижение уровня йода крови влечет за собой усиленное выделение тиреотропного гормона, что, в свою очередь, стимулирует работу клеток щитовидной железы и вызывает ее гиперплазию.

Образование зоба зависит от приема йода только частично. Характер питания, как правило, во многом сказывается на деятельности щитовидной железы. Перевес некоторых питательных веществ в питательном материале (жиров, жирных кислот, извести, резорцина, ПАСК) так же может стать причиной образования зоба, как и недостаток других веществ (йода, витаминов А и С, белков). В экспериментах на животных оказалось, что, кроме кальция, бор, кремний, теллур, амины и цианиды тоже могут привести к образованию зоба. Струмигенное действие этих веществ постепенно нейтрализуется применением йода.

Загрязненные человеческими и животными экскретами пища и питьевая вода являются сильными струмигенными факторами в местах, где почва не содержит йода в достаточном количестве (*МэкКеррисон*, 1937). Если профильтровать такую воду через фильтр Беркфельда и осадок давать людям в течение нескольких недель, то в результате образуется зоб. Если давать животным стерильный экстракт кала, то можно получить в эксперименте зоб и сверх того врожденный зоб и кретинизм у их потомков. Если такой экстракт давать крысам, содержащимся в безупречных гигиенических условиях и получающим достаточное питание, то зоб возникает только у 8% животных. Если сменить правильную диету на такую, которая сама вызывает образование зоба у 39% подопытных животных, то вышеупомянутым экстрактом можно получить образование зоба у 89% этих животных. Это доказывает важность совместного действия струмигенных факторов.

Щитовидная железа является очень восприимчивой в отношении инфекций и в ответ на раздражение реагирует усилением функции. Кроме бактерий кала, сильное струмигенное свойство приписывают туберкулезным палочкам. Гноеродные бактерии вызывают, как правило, острый тиреоидит.

Помимо факторов питания, на функцию щитовидной железы влияют и физикальные факторы. Холод и темнота возбуждают, тепло и свет подавляют функцию щитовидной железы.

Щитовидная железа гиперплазируется под влиянием воздействия тиреотропного гормона, и в части случаев может образоваться аденома, что следует рассматривать как предраковое состояние. Как раз патология щитовидной железы наглядно показывает, насколько стираются границы между гиперплазией, аденомой и злокачественными опухолями. В настоящее время нельзя согласиться с тем взглядом, который рассматривает аденомы щитовидной железы как аутохтонные тиреогенные заболевания. Периферическими, glandулярными заболеваниями щитовидной железы могут быть признаны только различные тиреоидиты.

Среди заболеваний щитовидной железы важное место отводится опухолям, происходящим от перерождения эмбриональных начал. По своему патомеханизму они отличаются от опухолей, связанных с изменением функции щитовидной железы. Некоторая часть последних может проявить эндокринную активность.

КЛАССИФИКАЦИЯ БОЛЕЗНЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Классификация болезней щитовидной железы может быть составлена с различных точек зрения. Авторы пользуются такой возможностью, и поэтому имеется столько классификаций, сколько монографий.

По нашему мнению, классификация должна быть составлена с учетом функции щитовидной железы. В этом смысле мы рассматриваем болезни щитовидной железы, руководствуясь нижеприведенной классификацией:

1. *Гипотиреозы*. В эту группу входят следующие заболевания: врожденная микседема или спорадический кретинизм (болезнь Фагге). Микседема взрослых (болезнь Галла). К этой группе относится еще эндемический зоб и кретинизм, зоб Хашимото и зоб Риделя, так как они либо осложняются гипотиреозом, либо сами являются причиной возникновения гипотиреоза.

2. *Болезни щитовидной железы с нормальной функцией*. Паренхиматозная форма спорадических зобов с нормальной функцией. Хронические и острые формы тиреоидитов. К последним относятся туберкулезные и люэтические тиреоидиты и амилоидный зоб. Опухоли щитовидной железы без эндокринной функции. Они могут быть доброкачественными. К числу доброкачественных опухолей относятся нетоксические аденомы и кисты щитовидной железы. Злокачественные, нефункционирующие опухоли щитовидной железы, папиллярные аденокарциномы, мелкоклеточные раки, гигантоклеточные карциномы (карциносаркомы), эпидермоидные карциномы, опухолевые клетки Хюртле и тератомы.

3. *Гипертиреозы*. Базедова болезнь и неполные формы гипертиреозов. Гипертиреозы на почве лечения препаратами йода (*hyperthyreosis factitia*). Гипертиреотропизм в сопровождении гипотироксинизма (прогрессирующий экзофтальм). Данное заболевание могло бы быть зачислено в любое из заболеваний этой группы, и среди гипертиреозов мы рассматриваем его с дидактической точки зрения. Опухоли щитовидной железы с картиной гиперфункции можно разделить на две группы. Токсическая аденома является доброкачественной. К группе злокачественных опухолей щитовидной железы с картиной гиперфункции относятся метастазирующие доброкачественные зобы, злокачественные аденомы и папиллярные аденокарциномы.

ОБЗОР НАИБОЛЕЕ ВАЖНЫХ ПРОБ, ПРИМЕНЯЕМЫХ В ДИАГНОСТИКЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Определенная часть заболеваний щитовидной железы диагностируется при первом осмотре больных. Нередко возникает необходимость в подтверждении того или иного подозрения. Существует очень много методов, а это обычно означает, что только одной пробы недостаточно для постановки диагноза. Все эти пробы имеют свои преимущества и недостатки. У нервных лиц данные определения основного обмена всегда будут повышенными. У этих больных рекомендуется определять основной обмен при барбитуратом наркозе (Бартелс, 1949; Раппорт и сотр., 1951; Комор и Гараш, 1955) или вместо этого следует определить содержание йодопотеинов крови. Не рекомендуется определять содержание йодопотеинов или проводить

исследование радиоактивным йодом, если больные получили лечение йодом или препаратами антитиреоидного действия за 5—6 месяцев до намеченного определения или у них были проведены холецистография, пиелография или операция удаления щитовидной железы. В диагностике гипертиреозов, по нашему мнению, наиболее ценным следует считать применение радиоактивного йода с целью диагностирования. В диагностике микседемы наиболее ценными являются определение основного обмена и определения уровня холестерина крови (Фрейзер, 1954).

При оценке данных *определения основного обмена* никогда нельзя упускать из виду, что основной обмен могут повышать многие факторы: недостаточность кровообращения, лихорадочное состояние, феохромоцитомы, лейкемия, полицитемия. Понижение основного обмена, не связанное с функцией щитовидной железы, наблюдается при нефрозах, состояниях неудовлетворительного питания и вообще при распространенных отеках, болезни Аддисона и acanthosis nigricans. При этих состояниях нельзя придавать значения данным определения основного обмена в диагностике болезней щитовидной железы.

При оценке проб с применением радиоактивного йода нельзя забывать, что эти пробы отражают только отдельные стадии йодного обмена, и ни в каком случае нельзя их оценивать, как пробы, отражающие полную функцию щитовидной железы. Различные расстройства функции щитовидной железы могут давать сходные данные при пробах с радиоактивными изотопами. Поэтому эти пробы должны проводиться только специалистами (Феллингер, 1955).

Пробы с применением радиоактивных изотопов (J^{131}) (см. также общую часть) позволяют изучать самые различные фазы функции щитовидной железы. Некоторые пробы проливают свет на динамизм органического йодного обмена. Несмотря на то, что пробы, отражающие обмен органического йода, непосредственно характеризуют гормональную продукцию, т. е. деятельность щитовидной железы, все же эти пробы большей частью раскрывают нам обмен неорганического йода, вернее, отдельные его стадии. Обмен радиоактивного йода определяется в самой щитовидной железе, крови и моче.

После введения через рот 5—40 милликюри радиоактивного йода, радиоактивность (поглощение) определяется над щитовидной железой непрерывно, и на основании полученной кривой делаются выводы относительно йодного обмена. Прежде всего надо выяснить, как быстро поглощает щитовидная железа радиоактивный йод (таким образом определяется т. н. аккумуляционная цифра). При гипертиреозах ускоряется аккумуляция (уже приблизительно через 10 часов) и увеличивается максимальное поглощение (приблизительно от 60 до 90%). Кроме этого определяется поглотительная способность щитовидной железы в отношении йода через 24 часа (при гипертиреозе обычно получаются высокие показатели). В то время как при нормальной функции щитовидной железы радиоактивность над железой в период между 24 и 48 часами уже существенно не меняется, при гипертиреозах за это время наблюдается ее значительное снижение. Радиоактивный йод присоединяется к молекуле гормона, выведенной гиперфункционирующей щитовидной железой в кровообращение за довольно короткий срок.

Радиоактивность крови является суммой активностей аорганического и органического йода. Концентрация радиоактивного йода плазмы при гипертиреозах сначала быстро падает, т. к. щитовидная железа жадно поглощает йод, но она столь же быстро передает его снова в кровообращение, что отра-

жаются на кривой в виде крутого подъема. В крови проводятся следующие определения: исчезновение йода из крови за первые часы (при гипертиреозах получаются более высокие показатели), образование органического йода (при гипертиреозах идет усиленно), кроме этого определяется еще соотношение неорганического и органического йода через 24 или 48 часов после введения радиоактивного йода (это и называется конверсационной нормой; при тиреотоксикозах этот показатель увеличивается). Наконец, определяется еще абсолютная концентрация связанного с белками радиоактивного йода спустя 48 часов после введения радиойода (при тиреотоксикозах и этот показатель увеличен).

Определение радиоактивности мочи может дать некоторые сведения в отношении йодного обмена, главным образом его неорганической части.

Чтобы получить возможности отличить нормальную функцию щитовидной железы от ее патологически измененной функции, обычно требуется проведение одновременно нескольких различных проб. Исследования последних лет доказывают все более обоснованно, что усиленное поглощение радиоактивного йода или его задержка, т. е. замедленное выделение, еще не означают наличия гипертиреоза. При хроническом недостатке в йоде мы можем получить подобные изменения (*Стенбёри* и сотр., 1952). Кроме этого приходится считаться еще с тем, что полученные показатели йодного обмена до известной степени зависят от йодоснабжения той местности, где проводится исследование. Например, в Вене был установлен относительный недостаток йода: показатель поглощения здесь за сутки равняется 35%, в то время как в других районах с нормальным снабжением йода показатель равняется 20—25%. Будапешт тоже относится к районам недостаточного йодоснабжения.

В случае скрытого хронического недостатка йода щитовидная железа может удовлетворять свои потребности в йоде посредством применения йода, освободившегося по мере распада тироксина. Тем самым щитовидная железа затрудняет образование зоба. При этом суточный показатель поглощения йода является столь же высоким, а порой и выше, чем при гипертиреозах. При недостатке йода конверсационная норма тоже повышается, т. к. неорганический йод быстрее исчезает из плазмы. Путем определения радиоактивного йода, связанного с белками, можно дифференцировать гипертиреоз от хронического недостатка йода, т. к. данные 48-часового определения при гипертиреозе нередко в десять раз превышают данные, полученные при недостатке йода.

Кроме вышеупомянутых проб, проводится еще исследование клиренса радиоактивного йода щитовидной железы и т. н. плазматест, предложенный *Феллингером* и сотрудниками (1953). При этой пробе определяется общая концентрация радиоактивного йода в плазме через 2 и 48 часов. Показатель 48-часового определения делится на показатель двухчасового определения. По мнению *Фёльдеша* (1957), щитовидная железа характеризуется определением 48/1-часового показателя. Этот показатель понижается при гипертиреозах.

Адамс и сотрудники (1957) предлагают определять поглощение радиоактивного йода через 8 и 48 часов и кроме этого определять еще 48-часовой диурез радиоактивного йода. Другие авторы (*Пейли* и сотр., 1955), наоборот, считают, что наиболее надежным способом является определение клиренса щитовидной железы. Нормальная величина клиренса равняется 16 мл плазмы/мин.

При гипертиреозе определяются показатели, в пять раз превышающие нормальные цифры. Вернер (1957) предлагает определять поглощение радиоактивного йода в щитовидной железе после дачи гормона щитовидной железы. Известно, что тироксин или трийодтирозин тормозят секрецию тиреотропного гормона при нормальной функции щитовидной железы («feed-back» механизм), вследствие чего поглощение радиоактивного йода понижается даже в случае усиленной avidности к йоду (например, при хроническом недостатке йода). Работа «feed-back» механизма при гипертиреозе неудовлетворительная, больше того: поглощение радиоактивного йода остается повышенным даже после дачи упомянутых гормонов.

Пробы с применением радиоактивного йода зависят еще и от содержания йода и галогенов в питательном материале, от качества пищи, возраста больного и климатических условий.

Для диагностики гипертиреоза за последнее время был разработан способ *in vitro* с помощью применения трийодтиронина, меченного радиоактивным J^{131} . При изучении связывания гормона щитовидной железы с белками сыворотки выяснилось, что красные кровяные тельца при гипертиреозе поглощают гораздо больше введенного в кровь трийодтирозина, чем при нормальной функции щитовидной железы. Таким образом, поглощение меченного трийодтирозина эритроцитами дает возможность для изучения функции щитовидной железы. Помимо своей простоты, эта проба имеет еще то преимущество, что больные при проведении этой пробы не подвергаются облучению, и поэтому ее можно проводить и у беременных женщин. К преимуществам этой пробы относится еще и то, что предварительная терапия йодом лишь незначительно изменяет результаты ее (Хамольски и сотр., 1955; 1957, 1959; Роббинс и сотр., 1959).

Определение содержания йода плазмы, связанного с белками. Нормальные величины по данным различных методик: 3—4 $\gamma\%$ и 6—7 $\gamma\%$. В случае заболеваний, сопровождающихся понижением концентрации белков плазмы, можно получить очень низкие данные определения органического йода, и т. к. эти данные объясняются низким уровнем протеинов, проба не должна проводиться.

Определение уровня холестерина плазмы или сыворотки хорошо дополняет данные определения основного обмена при диагностике гипотиреозов. Высокие показатели получаются при сахарном диабете, нефрозах и механической желтухе.

Большинство больных гипертиреозом усиленно выделяет креатин (больше 200 мг за сутки). У них наблюдается повышение уровня креатина в плазме (выше 0,6 мг%). В случае заболеваний, сопровождающихся мышечной атрофией, эта проба не дает достоверных результатов.

Понижение вольтажа ЭКГ является ценным признаком в диагностике гипотиреоза только в случае, если он исчезает после дачи препаратов щитовидной железы. Понижение вольтажа может возникнуть по многим причинам.

В диагностике гипотиреозов у молодых большое значение имеют рентгеновские снимки костей. Здесь можно увидеть задержку процессов окостенения.

ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

БОЛЕЗНИ С ПОНИЖЕННОЙ ФУНКЦИЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Врожденная микседема

(Спорадический кретинизм, атиреоз, болезнь Фэгге)

Сущность врожденной микседемы заключается в том, что начавшееся во внутриутробной жизни тяжелое расстройство функции щитовидной железы очень рано приводит к возникновению микседемы.

Заболевание впервые было открыто *Фэгге* (1871) под названием спорадического кретинизма. В настоящее время мы всячески стараемся отграничить врожденную микседему от кретинизма.

Заболевание встречается у представителей обоих полов. Наши собственные наблюдения указывают на то, что у девушек оно наблюдается несколько чаще.

Как *этиологической причине*, большое значение придают наследственным факторам. Врожденное заболевание не всегда является наследственным заболеванием. В этиопатогенезе заболевания, по всей вероятности, значительная роль отводится различным вредным факторам, влияющим на мать во время беременности: неудовлетворительное питание, различные инфекции и токсические вредности. Если иметь в виду, что материнский организм во время беременности и так находится в состоянии относительного недостатка йода, то естественно, что упомянутые факторы могут дать толчок для развития гипотиреоза у матери. Недостаток гормона щитовидной железы у матери неблагоприятно сказывается на процессах дифференциации зародыша вообще и щитовидной железы зародыша в частности. Последнее нередко приводит к недостаточному развитию щитовидной железы, а порой к ее аплазии у зародыша. Так как этот гипотиреоз возник еще во внутриутробной жизни, вполне понятно, что недостаточность процессов дифференциации тканей и особенно центральной нервной системы влечет за собой наступление тяжелых изменений, которые нередко почти не поддаются лечению препаратами щитовидной железы. Заболевание во многом сходно с микседемой взрослых, но сопровождается более тяжелыми признаками.

Анамнез собрать нам помогут родители: ребенок родился с большим весом и очень медленно отторгался пупочный канатик. До шестимесячного возраста, кроме упорных запоров, ничего подозрительного нельзя было обнаружить. Приблизительно в этом возрасте стали замечать задержку физического и умственного развития у ребенка. Зубы прорезывались с большим опозданием (на несколько месяцев), ребенок поздно начал сидеть и ходить. В восемнадцатимесячном возрасте, когда нормально развивающиеся дети выговаривают уже отдельные слова, больной ребенок стал произносить только звуки, и после исполнения трех лет он впервые начал связывать слова в предложения. Больной страдал ночным недержанием мочи еще в десятилетнем возрасте.

Физикальное обследование. При первом осмотре бросается в глаза карликовый рост ребенка. Туловище по сравнению с конечностями — большое (микромелия). Ожирение особенно выражено в надключичной ямке. Кожа сухая, легко шелушится. При тщательном осмотре больного прежде всего привлекает внимание тупое, глупое выражение лица. Круглое лицо и маленькие

глазки придают лицу некоторое сходство с поросенком. Характерным является седловидный нос. Зубы располагаются беспорядочно ввиду того, что постоянные зубы стали прорезываться, когда еще имелись молочные зубы. Язык высунут изо рта, наблюдается постоянное слюнотечение. Голова связана с туловищем почти без шеи. Живот выпячен, и очень часто обнаруживается пупочная грыжа. Руки короткие, пальцы тупые, по тыльной стороне кисти отмечается жировая подушка. Вся кисть вообще напоминает лапу. Ногти ломкие. Волосы грубые. Гениталии нередко слабо развиты. Щитовидная железа обычно не прощупывается. Границы сердца иногда увеличены (Баратц и сотр., 1942). У этих больных часто отмечается брадикардия (рис. 105).

На рентгене обнаруживается задержка развития ядер окостенения, возраст по окостенению резко отстает. В первый год жизни еще не видны ядра окостенения в тазовых костях и в нижней части бедренной кости. У более взрослых детей иногда по ядрам окостенения отмечается отставание возраста на десять лет.

На электрокардиограмме часто обнаруживается нарушение реполяризации. Температура тела обычно ниже нормальной.

В нелеченных случаях, соответственно гипогонадизму, имеющемуся у этих больных, отмечается первичная аменоррея и отсутствие либидо. После лечения появляются менструации и у мальчиков может начаться сперматогенез.

Задержка умственного развития в тяжелых случаях может достигать до полной деменции. Эти больные обычно являются апатичными — в противоположность веселому нраву кретинов и склонности паясничать у монголоидов, — они нередко раздражительные, ворчливые и злопамятные. В результате успешного лечения умственная способность может настолько улучшиться, что больные могут закончить среднюю школу даже с удовлетворительным результатом. По нашим наблюдениям, у этих людей остается невнятной речью, характерная для страдающих болезнью Фалге. Моторные реакции у них замедляются. Они зябки и склонны ко всякого рода простудным заболеваниям. У них неуклюжая, покачивающаяся походка.

Из лабораторных данных следует обратить внимание на следующие: понижается содержание азота и креатина в моче (Поншер и сотр., 1934;



Рис. 105. Врожденная микседема

Уилкинс и сотр., 1941). Выделение креатинина, принимая во внимание возраст по окостенению, может быть пониженным (Фан, 1941). Понижается содержание кальция, фосфора и йода мочи. Уровень протеинов плазмы повышается в некоторых случаях до 8—8,5% (Люис и сотр., 1944). С диагностической точки зрения наиболее важным следует считать повышение уровня холестерина крови (Бронштейн, 1933). Концентрация общих липоидов крови тоже повышается (Радуин и сотр., 1940). У молодых больных нельзя проводить исследования основного обмена; у взрослых, нелеченных больных понижается содержание креатина, фосфора (Брейтбарт, 1940) и фосфатазы крови (Тальбо, 1939; Тальбо и сотр., 1941; Хилл и сотр., 1943). Понижается содержание общего, в том числе и связанного с белками, йода крови (Лерман и сотр., 1946).

Чаще всего обнаруживается умеренная анемия гипохромного типа с нейтропенией, эозинофилией и моноцитозом.

Понижается выделение 17-кетостероидов (Тальбо и сотр., 1943; Бенда и сотр., 1947). Содержание тиреотропного гормона мочи может быть повышенным.

Консилиум специалистов. Консилиум педиатра и невролога-психиатра оказывает нам ценную помощь в диагностической работе.

При проведении *дифференциальной диагностики* надо обратить внимание на следующие заболевания: на кретинизм (врожденная микседема является вторым, т. н. кретиноидным заболеванием), монголоидный идиотизм, первичную аменцию, хондродистрофию, врожденный сифилис, рахит.

От кретинизма врожденная микседема отличается спорадичностью (даже называют «спорадическим» кретинизмом в отличие от «настоящего» эндемического кретинизма). Умственная отсталость у кретинов гораздо более выражена. Дегенеративные изменения являются более глубокими, нередко встречается глухонмота. Обычно наблюдаются признаки тяжелых поражений центральной нервной системы. Важным отличительным признаком является то, что состояние кретинов не улучшается или улучшается только незначительно под влиянием лечения препаратами щитовидной железы.

Монголоидные идиоты характеризуются узким косым разрезом глаз, слаборазвитым эпикантусом и нормальными или близкими к норме процессами окостенения. У этих больных отмечается веселое настроение и разовое лицо.

При *первичной аменции* не повышается уровень холестерина сыворотки и не понижается уровень йода крови. Умственная отсталость более сильно выражена, чем при врожденной микседеме. Лечение препаратами щитовидной железы не дает эффекта.

Хондродистрофические карлики в умственном отношении являются интактными. Для них характерны огромные размеры черепа, короткие конечности. Рентгеновские снимки костей тоже очень характерны.

Микседема взрослых

(Болезнь Галла, гипотиреоз)

Сущность микседемы сводится к понижению функции щитовидной железы в послеутробной жизни, влекущей за собой понижение секреции гормона щитовидной железы.



Рис. 106. Микседема

Заб
никнут
ятельст
начало
до сих
левани
передн
гормон
функци
Чем

щие им
послед
у боль
необхо
извест
чем 5%
миксед

При
больш
железе
центро

Щи
острог
же обр
желез

В
наше л
изводи
ной ж
удален
Но не
седемя
этом у
рентге
товидн
когда
достат

В
точно
путем
непол
гипот
возни
истош
образ
может
отсут
рации
чет за
нам в

Заболевание впервые было отмечено *Галлом* в 1874 году. Оно может возникнуть в любом возрасте, но чаще всего поражает 50-летних людей. То обстоятельство, что заболевание в четыре раза чаще встречается у женщин и его начало часто совпадает во времени с климаксом, указывает на существование до сих пор еще нераскрытой связи половой функции с возникновением заболевания. При микседеме часто обнаруживаются признаки гиперфункции передней доли гипофиза, в том числе и усиленное выделение фолликулярного гормона и гиперэстринизм, который объясняется отчасти базофильной гиперфункцией, возникшей в ответ на гипотиреоз.

Чем вызваны гипоплазия и атрофия щитовидной железы и соответствующие им гипо- или афункция железы? В случае микседемы надо предполагать последнее т. к. опыт операций удаления щитовидной железы, проведенных у больных, учит нас, что для развития классической картины микседемы необходимо удалить больше чем 95% всей щитовидной железы (т. е. произвести почти полное удаление железы). Если хирург оставляет больше, чем 5% бывшего объема щитовидной железы, то симптомы постоперативной микседемы исчезают спонтанно за несколько месяцев.

Причина возникновения гипотиреоза нам в части случаев неизвестна. В большинстве случаев всегда можно найти причину либо в самой щитовидной железе, либо в одном из вышележащих гипофизарно-гипоталамических центров.

Щитовидная железа может быть разрушена воспалением, и в результате острого или хронического воспаления может возникнуть микседема. Таким же образом опухоли, разрушая функционирующую субстанцию щитовидной железы, могут стать причиной гипотиреоза.

В возникновении микседемы начинает играть все более заметную роль наше лечение. Современная хирургическая техника позволяет хирургу производить операции субтотального или почти тотального удаления щитовидной железы на основе данных, единогласно подтверждающих, что только удаление сравнительно большей части железы дает хорошие результаты. Но не только хирургические вмешательства играют роль в этиологии микседемы, рентгеновские лучи у радиоактивных изотопов тоже принимают в этом участие. Трудно управлять скальпелем, но не менее трудно дозировать рентгеновские лучи и радиоактивные изотопы. Химическое «удаление» щитовидной железы препаратами тироури увенчивается успехом только тогда, когда мы больного доводим до границы «микседематозной зоны». То есть достаточно сделать один неосторожный шаг — и мы дошли до гипотиреоза.

В части случаев причиной возникновения гипотиреозов является недостаточность стимулов со стороны гипофизарного диэнцефального центра. Таким путем возникает гипофизарная микседема, о которой уже шла речь как о неполной форме болезни Симмондса. В сущности это заболевание является гипотиреотропинизмом. Гипертиреотропинизм тоже может быть причиной возникновения гипотиреоза, поскольку он рано или поздно приводит к истощению щитовидной железы. Зобы с картиной гипофункции отчасти образуются на основании такого механизма. Гипертиреотропинизм, однако, может стать не только причиной, но и следствием микседемы. Так же, как отсутствие гонадальной функции вызывает гипергонадотропинизм (при кастрации, климаксе), так и атрофия щитовидной железы или ее удаление влечет за собой усиленную секрецию тиреотропного гормона. Этот факт помогает нам в диагностике гипотиреозов (*Херцу и сотр., 1936*).

Гистологический субстрат гипертиреотропинизма при микседеме выражается в размножении базофильных и уменьшении количества эозинофильных клеток в передней доле гипофиза. Базофильная гиперфункция отражается еще в накоплении коллоида в промежуточной части и внедрении коллоида в заднюю долю гипофиза (Эйхорст, 1917). В щитовидной железе обнаруживаются фиброз, инфильтрация лимфоидными и плазматическими клетками. Почти полностью исчезают ацинусы. Эпителиальный покров сохранившихся ацинусов местами отсутствует.

Недостаток гормона щитовидной железы вызывает понижение всех функций тела. Усиливается только тиреотропная функция аденогипофиза. Картина полностью соответствует симптомокомплексу, возникшему у людей или у животных в эксперименте, после удаления щитовидной железы (Ревердин, 1882; Кохер, 1883).

Микседема взрослых характеризуется четкой клинической картиной. Несколько отличаются те формы микседемы, при которых заболевание началось еще в раннем детском возрасте. При инфантильной микседеме на передний план выступают признаки расстройства процессов дифференцировки тканей. Эти больные отстают в росте, у них наблюдаются более тяжелые, чем при микседеме взрослых, нарушения умственного развития. Умственная ограниченность у этих больных чаще, чем у взрослых, сопровождается раздражительностью. Часто наблюдаются различные нарушения зрения, диспептические явления и утиная походка. Чем раньше начался гипотиреоз после рождения, тем тяжелее будет картина инфантильной микседемы и, естественно, тем более глубокими будут расстройства функции щитовидной железы. Это заболевание вообще считается более тяжелым, чем микседема взрослых, но менее тяжелым, чем врожденная микседема.

Анамнез больных взрослой формой микседемы. Жалобы у больных появляются по поводу замедления хода мышления и ожирения. Больная, по профессии художница, очень образованная женщина, рассказала нам, как у нее постепенно сузился круг интересов. Раньше она любила читать и ходить в театр, а в последнее время все реже берется за чтение и месяцами не бывает в театре. Ее речь и движения заметно замедлились. Одевание по утрам представляет для нее целую проблему. Она постепенно бросила свою профессию, и хотя еще не потеряла навыка обращения с кистью, но у нее исчезло желание писать картины, она полностью потеряла способность к созданию определенной композиции. Она забросила свое домашнее хозяйство и из-за постоянного чувства холода предпочитала лежать целыми днями в постели или зимой сидеть возле печки. Больная тяжело переживала свое умственное притупление и, как сама выразилась, боялась стать «дурой». Отчасти из-за этого, отчасти из-за постоянного чувства холода она начала употреблять спиртные напитки. По ее словам: жила ленивой жизнью мещанок. Ее безразличие проявилось и в половой жизни. За это время кожа стала сухой, начала шелушиться, ногти стали ломкими. Волосы начали выпадать так сильно, что она боялась облысеть. Страдала запорами. Все свои жалобы она рассказала и даже записала в каком-то сухом, юмористическом тоне. Она не забыла упомянуть о грубоватости, хриплости своего голоса. Нельзя игнорировать того, что больная отметила отечность рук и ног за последние месяцы и у нее возникли жалобы на сжимающие боли в области сердца. По поводу отека ног и изменений со стороны электрокардиограммы, указывающих на болезнь сердца, применялись дигиталис и инъекции новурита (меркузала).

Данный анамнез является чрезвычайно характерным для микседемы взрослых и одновременно указывают на наиболее частую диагностическую ошибку, которая встречается в связи с этим заболеванием.

Физикальное обследование. При первом осмотре сразу бросается в глаза тупое, глупое выражение лица этих больных. Такое выражение лица только подчеркивается одутловатостью лица, «мешками» под глазами, узкой глазной щелью, водянистостью невыразительных глаз, утолщением носа, высунутым языком и постоянным слюноотечением из открытого рта. Микседема, как вообще заболевания щитовидной железы, «написана» именно на лице, диагноз можно прочесть в глазах и вокруг рта больных (рис. 106, 107). Выраженную микседему, так же как и гипертиреоз, можно распознавать с первого взгляда на лицо больного. Тот, кто не распознавал с первого взгляда и даже не думает о возможности микседемы, не будет и впоследствии давать правильную оценку данным различных исследований и склонен будет рассматривать понижение вольтажа



Рис. 107. Микседема

на ЭКГ как проявление повреждения миокарда, повышенный уровень холестерина начнет объяснять атеросклерозом и, если еще в моче обнаруживается белок, то нефрозом, а анемию оценит как злокачественное малокровие.

В половине всех случаев у больных отмечается ожирение. Ожирение при гипотиреозе равномерно распространяется по всему телу, включая дистальные части конечностей. Этим оно и отличается от церебрального типа ожирения, во многом сходного с ним. Ожирение характеризуется еще тем, что распространяется и по тыльной стороне кистей, вокруг запястья и лодыжек виден «жировой браслет», надключичная ямка заполнена жировой подушкой и в нижней части шеи виден жировой горб (рис. 11).

Кожа сухая, холодная на ощупь, толстая, легко шелушится, и, особенно на ногах, часто виден гиперкератоз. Кожа приобретает характерную отечность на ощупь от накопления слизистого вещества (гиалуроновой кислоты) в подкожной соединительной ткани и жидкости, расположенной экстрацеллюлярно. Этот «отек» однако не сохраняет отпечатков пальцев. Тело у больных микседемой не потеет, потеют только руки. Цвет кожи имеет желтоватый оттенок, на лице слегка розоватый. По всему телу иногда видны рассеянные светло-коричневые пятна. Экзема и акне тоже встречаются часто. Слизистые оболочки также утолщаются.

Среди изменений придаточных образований кожи характерными являются изменения волос. Полученное при осмотре лица впечатление только

подтверждается, если обнаруживаем отсутствие волос в подмышечной впадине. Волосы на голове редкие, ломкие. Наблюдаемые диффузная или гнездная плешивость хорошо реагируют на лечение препаратами щитовидной железы. Волосы растут очень медленно, также медленно растут усы и борода, поэтому мужчины редко стригут волосы и бреются. Часто выпадает боковая треть бровей. Этот признак называется именем Хертога (1899) или, по мнению других авторов, *Леви* (1906). Волосы на лобке редкие и нередко полностью выпадают. Ногти растут медленно, легко ломаются, толстые, и на них видны белые пятна.

При пальпации в части случаев можно удостовериться в отсутствии щитовидной железы. Такая находка подтверждает диагноз микседемы, но отнюдь не является характерной для микседемы, ибо она может возникнуть даже при наличии зоба, а кроме того у тучных людей вообще трудно пальпировать щитовидную железу.

Относительные границы сердца увеличены влево. Причиной этого являются отчасти расширения микседематозно инфильтрированной сердечной мышцы, отчасти скопление жидкости в перикардиальной полости (*Лерман* и сотр., 1933; *Фримен*, 1934; *Эскамила* и сотр., 1935; *Марцулло* и сотр., 1939; *Муссио-Фурнье* и сотр., 1946; *Киссин* и сотр., 1947). Нередко наблюдается асцит (*Марш*, 1926; *Эванс*, 1932; *Эскамила* и сотр., 1935; *Хансен*, 1938; *Уатсон* и сотр., 1941), и гораздо реже отмечается скопление жидкости в плевральной полости.

Тоны сердца приглушены. Часто отмечается брадикардия, которая вместе с расширением сердца образуют сердечно-сосудистый синдром при микседеме. К этому еще добавляется характерная картина яйцевидной формы сердца на рентгене. На электрокардиограмме обнаруживаются понижение вольтажа, низкие зубцы Р, удлинение времени предсердножелудочковой проводимости, отклонение электрической оси сердца влево; зубцы T_{1-2} уплощенные или отрицательные. Понижение вольтажа может возникнуть по трем причинам: вследствие микседематозной инфильтрации сердца, склероза венечных сосудов на почве микседематозного повышения уровня холестерина крови и усиления сопротивляемости кожи из-за ее сухости. Кровяное давление колеблется. Чаще наблюдается повышение кровяного давления. Наличие гипотонии говорит больше в пользу гипофизарной микседемы.

На рентгене помимо увеличения границ сердца можно обнаружить плотность костей ((*Ауб* и сотр., 1929). При исследовании пищеварительного тракта на рентгене обнаруживается картина, соответствующая атоническому запору с выраженным метеоризмом.

Больные не только плохо переносят холод, но температура их тела понижена в результате замедления окислительных процессов в организме.

На электроэнцефалограмме видны плоские волны, волны типа альфа либо полностью отсутствуют, либо появляются очень редко (6 волн в секунду). Исследования *Росса* и сотрудников (1939), *Маи* и сотрудников (1953) подтверждают, что патологическая ЭЭГ является, по-видимому, отражением морфологических изменений головного мозга.

Половая функция понижается. Часто исчезает либидо больные теряют способность к оплодотворению, хотя беременность встречается и при микседеме. Беременность нередко заканчивается выкидышем. Безжизненная яйцеклетка надолго застревает в матке. Часто наблюдаются у больных меноррагии и дисменоррагии. У мужчин рано наступает импотенция.

Психо-ментальные симптомы являются очень характерными. Ослабляется память, больные трудно концентрируют свое внимание. Забывчивость является одним из наиболее ранних признаков. Умственная ограниченность варьирует от тупости вплоть до полной деменции. Нередко отмечаются у этих больных депрессивные психозы. Больные апатичны и относятся к окружающим безразлично. Моторные реакции замедляются, слабы, больные быстро утомляются.

Часто наблюдается глухота, связанная с заболеванием среднего уха и, возможно, слухового нерва. Больные говорят хриплым голосом, речь у них медленная, стертая, невнятная, похожа на речь пьяных, и причина кроется не только в корковом торможении, но и в утолщении губ и увеличении языка.

Больные часто жалуются на расстройство сна, днем они сонливы. По мнению Фухса, сновидения этих больных своеобразно неприятные, во сне они занимаются отвратительными делами (копросомния).

Больные обнаруживают повышенную чувствительность не только к холоду и инфекциям, но и к некоторым лекарственным препаратам. Они плохо переносят дачу морфия, атропина, хинина и, наоборот, проявляют устойчивость в отношении пилокарпина и адреналина.

Лабораторные данные. Суточное количество мочи обычно незначительно. Иногда обнаруживается умеренная альбуминурия. Уменьшается содержание йода (Грин, 1941) и фосфора (Ауб и сотр., 1929; Робертсон, 1942) в моче. Выделение креатина и креатинина уменьшается не во всех случаях (Баймер и сотр., 1920; Торн, 1936; Уилкинс и сотр., 1946). Приблизительно 80% введенного радиоактивного йода у больных микседемой выделяется (Хертиц и сотр., 1942; Китинг и сотр., 1947; Раусон и сотр., 1947; Скансе, 1948).

Наиболее характерным изменением со стороны крови является повышение уровня холестерина. Почти в 95% всех случаев уровень холестерина крови удваивается (Харкстал, 1934; Харкстал и сотр., 1935; Бойн и сотр., 1937; Гильдеа и сотр., 1939; Харкстал и сотр., 1941; Крейг и сотр., 1944). Уровень холестерина в среднем равняется 355 мг%. Увеличивается содержание жиров и фосфорлипидов сыворотки. Характерным можно считать увеличение соотношения эстерифицированного холестерина к общему холестерину сыворотки.

Содержание общего белка сыворотки чаще всего остается нормальным, но встречаются иногда гиперпротеинемические показатели с увеличением уровня общего белка выше чем 8%, с относительным уменьшением количества гамма-глобулинов и увеличением бета-глобулинов (Люис и сотр., 1944).

Понижается уровень общего йода и, в частности, связанного с белками йода крови (Фейл и сотр., 1925; Эйслер и сотр., 1929; Шиттенгельм, 1932; Куртис и сотр., 1933; МэкКюллаг и сотр., 1936; Перкин и сотр., 1939; Перкин и сотр., 1940; Салтер и сотр., 1941; Бассе и сотр., 1941; Ловенштейн и сотр., 1944; Винклер и сотр., 1945).

Для превращения каротина в витамин А необходим гормон щитовидной железы. Поэтому при гипотиреозах мы часто обнаруживаем каротинемию. Слабо-желтый оттенок кожи у больных микседемой связан отчасти с каротинемией (Эскамила, 1942).

Показатель основного обмена понижен (между —20% и —30%). Определение основного обмена является более ценным способом диагностики при гипотиреозах, нежели при гипертиреозах. Понижается специфически-динамическое действие белков.

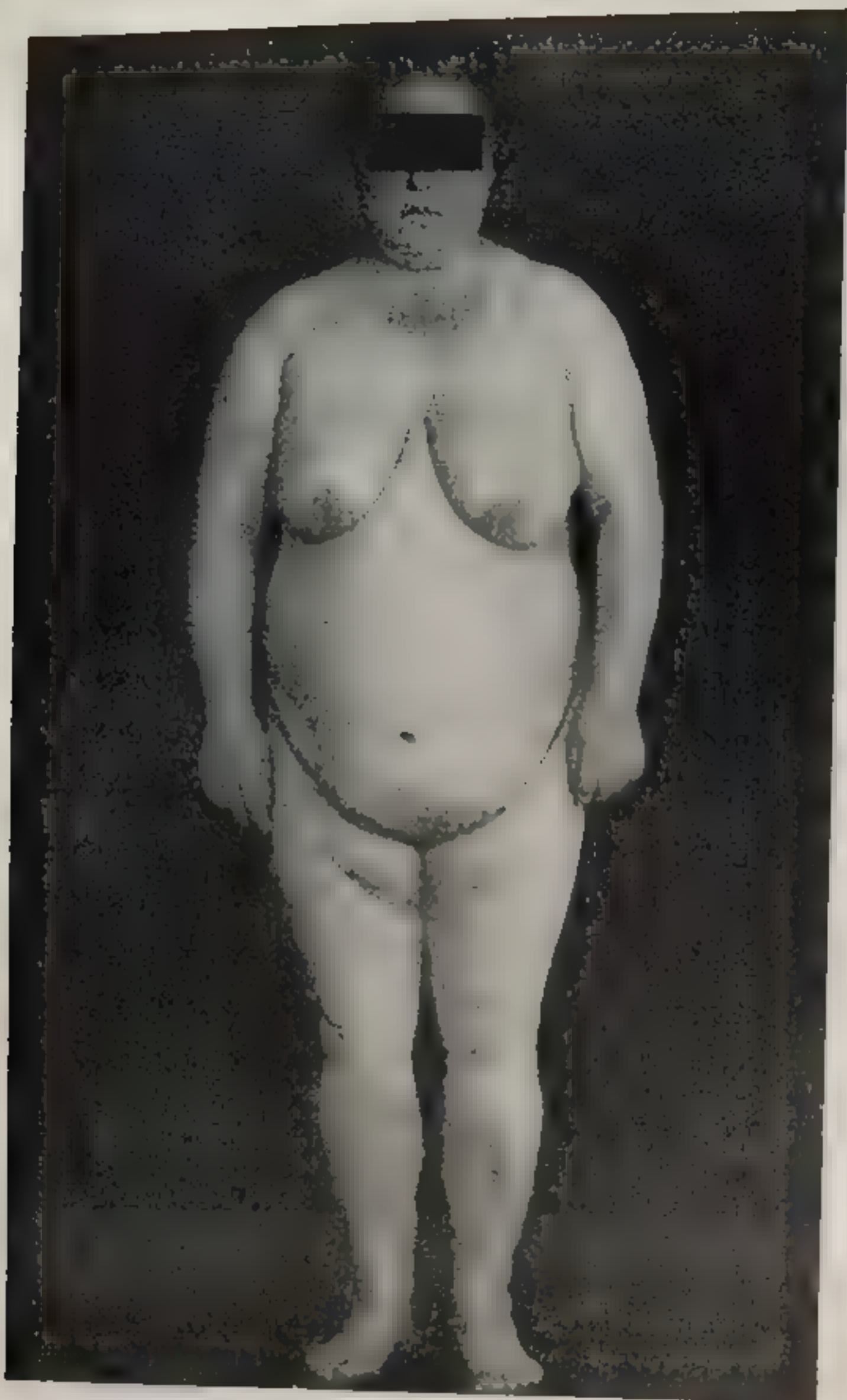


Рис. 108. Мухоедема tuberosum у больной, страдающей микседемой

При пробном завтраке обычно обнаруживается ахлоргидрия.

Сахарные кривые при нагрузке декстрозой в части случаев могут быть уплощенными. Кривая при пероральном введении галактозы идет низко, в то время как при внутривенном введении остается нормальной. Это указывает на то, что при пероральном введении причиной уплощения кривой было плохое всасывание (Стенстем, 1946).

При микседеме часто встречается анемия либо микроцитарного, либо макроцитарного типа (Бомфорд, 1938; Глесс, 1943). Что гипотиреоз и злокачественная анемия сравнительно часто встречаются вместе, известно нам из многих сообщений (Минс и сотр., 1931; Борош и Цоницер, 1935; Ванотти, 1940). Наблюдения Мендерсхаузена (1925) указали на существование причинной связи между функцией щитовидной железы и злокачественным малокровием: на вскрытии 12 больных, умерших от злокачественного малокровия, была обнаружена атрофия щитовидной железы. Другие эндокринные железы остались нормальными. Лейкоцитарное число

обычно остается нормальным, но может слегка понижаться (Хау, 1907; Бенце и Энгель, 1908; Кохер, 1912; Эмери, 1923; Джонс, 1940). Со стороны картины крови отмечается базофилия, эозинофилия и относительный лимфоцитоз. В далеко зашедших случаях может наступать гипоплазия костного мозга (Джонс).

Увеличивается содержание тиреотропного гормона в моче и крови (Феллингер, 1936; Хертиц и сотр., 1936; Спенс, 1937; Эмерсон и сотр., 1938; Раусон и сотр., 1938; Джонс, 1939; Коллин, 1940). Содержание фолликулярного гормона мочи увеличивается в части случаев (Клинефелтер и сотр., 1943; Эскамила, 1949).

Пониженное выделение 17-кетостероидов (Фрейзер и сотр., 1941; Фридгуд, 1942; Энгстром и сотр., 1944; Эскамила, 1949) и 11-оксистероидов (Тальбо и сотр., 1947; Форбс и сотр., 1950) указывают на гипофункцию коры надпочечников. Содержание андрогенов в крови тоже уменьшается (Марине и сотр., 1942). Дача препаратов щитовидной железы не усиливает секрецию кортикоидов.

На эндометриальной биопсии можно выявить гиперэстринизм в случаях, сопровождающихся метроррагией. При исследовании спермы часто обнаруживается олигоспермия.

Консилиум специалистов в диагностике помогает мало.

Неполные формы микседемы гораздо чаще встречаются в практике, чем можно было бы предполагать. Стертая форма гипотиреоза впервые была отмечена *Хертогом* (1899) и позже *Леви* и сотрудниками (1906). Во время климакса больные мужчины и женщины часто жалуются на ослабление памяти, ухудшение сообразительности и раздражительность. Одновременно с этим они начинают полнеть и страдают от запоров. Обычно ставится диагноз неврастении. Понижение показателя основного обмена или успех лечения препаратами щитовидной железы решают диагноз.

Известны такие заболевания, где признаки гипотиреоза смешиваются с симптомами гипертиреоза. Эти больные обычно худые, страдают от тахикардии, раздражительные, и показатель основного обмена у них понижен. С худыми микседематозными больными можно встретиться чаще всего после операций на щитовидной железе по поводу гипертиреоза.

Существуют такие формы гипертиреозов, где ограниченная припухлость кожи часто сопровождается гипертрихозом и местами гиперкератозом. В таких случаях гистохимическое исследование обнаруживает в подкожной соединительной ткани жиры и мукополисахариды (гиалуроновую кислоту). То же самое обнаруживается и в мышцах (*Асбо-Хансен* и сотр., 1952). Эти изменения ничем не отличаются от тех изменений, которые наблюдаются в ретроорбитальной ткани и наружных глазных мышцах при прогрессирующем экзофтальме. *Асбо-Хансен* говорит о «тиреотропном» повреждении мышц. Локализованная или ограниченная микседема, независимо от того, когда мы ее обнаруживаем, при гипотиреозе или гипертиреозе, всегда должна рассматриваться как признак гипертиреотропизма (рис. 108, 116).

Существуют такие формы микседемы, где налицо только 1—2 признака классической клинической картины: упорные запоры, сердечнососудистые симптомы, хронический ревматизм и тяжелые психические изменения. Если любой из этих признаков сопровождается повышением уровня холестерина или понижением основного обмена, и, более того, клиническая картина улучшается после лечения препаратами щитовидной железы, тогда мы вправе предположить, что имели дело с олигосимптоматической формой микседемы. Особенно в детском возрасте встречаются такие заболевания, где миотония и общая мышечная гипертрофия (псевдогипертрофия) появляются в клинической картине в сопровождении признаков микседемы (*Молларе* и сотр., 1939). По сути дела, данное заболевание не без основания рассматривается как олигосимптоматическая форма гипотиреоза.

Дифференциальная диагностика гипотиреоза

В рамках тиреотропной-тиреоглобулиновой системы прежде всего приходится дифференцировать от *гипофизарной микседемы* (см. страницу 373).

Случай «худой микседемы» иногда приходится дифференцировать и от гипертиреоза. Отрицательный показатель основного обмена, высокий уровень холестерина крови, отсутствие способности щитовидной железы концентрировать радиоактивный йод и низкий уровень йода в сыворотке обычно решают диагноз.

При настоящей микседеме взрослых экзофтальм обычно не встречается. Надо знать, что прогрессирующий экзофтальм нередко осложняет оперативные вмешательства и различные лечебные мероприятия, одновременно с этим

у больных можно найти некоторые признаки гипотиреоза. Прогрессирующий экзофтальм отличается от микседемы нормальным уровнем холестерина крови и связанного с белками йода.

Среди заболеваний неэндокринного характера *ожирение и гипометаболизмы нетиреогенного происхождения* часто смешиваются с микседемой. Последние, иначе называемые еще *метаболической недостаточностью*, характеризуются следующими признаками (Китинг, 1958): понижением основного обмена, усталостью, раздражительностью, жалобами, напоминающими неврастению, ознобом, головными болями и понижением потенции. Основной обмен у этих больных либо не изменяется, либо повышается очень незначительно после применения препаратов щитовидной железы или тироксина. После дачи трийодтиронина в состоянии больных наступает быстрое улучшение (Курланд и сотр., 1955, 1957). Функциональные пробы щитовидной железы указывают на нормальную функцию. Данное явление объясняется тем, что превращение тироксина в активную форму у этих больных затруднено. По мнению Курланда и его сотрудников (1956), у этих больных удлиняется время полураспада радиоактивного тироксина. Возникает вопрос, причина ли это или следствие понижения основного обмена?

Больные *хроническим нефритом* имеют бледно-желтоватый оттенок кожи. Кожа у них может быть отечной. При микседеме может быть альбуминурия и олигурия. В обоих случаях имеется анемия, гиперхолестеринемия и пониженный уровень анорганического йода. При нефрите, как известно, в моче содержатся эритроциты, зернистые цилиндры, кроме этого наблюдаются тяжелые изменения со стороны глазного дна. В далеко зашедших случаях креатининовый клиренс резко понижен (при нефрозах креатининовый клиренс остается нормальным). Больные постепенно теряют способность концентрировать мочу, увеличивается уровень остаточного азота крови и обнаруживается гипопротенемия с понижением показателя А/Г. Отеки при нефритах сохраняют отпечатки пальцев. Содержание белков в межклеточной жидкости при нефритах меньше чем 1 г% и при микседеме больше.

При микседеме встречаются три разновидности *анемии*. Картина крови может напоминать *настоящую злокачественную анемию* с наличием гиперрегенеративного эритропоэза мегалобластического характера. Эти изменения со стороны крови хорошо реагируют на лечение препаратами печени. Для *микседематозной макроцитарной анемии* характерно наличие гипорегенеративных изменений в костном мозгу. В этом случае можно обнаружить нормальную кислотность желудочного сока, но и здесь нередки случаи ахлоргидрии. Анемия не реагирует на введение препаратов печени или железа, но после дачи препаратов щитовидной железы увеличивается число эритроцитов. Улучшение ускоряется, если назначать препараты щитовидной железы одновременно с препаратами печени. *Гипохромная, микроцитарная анемия* отличается от других подобных форм анемий и если и улучшается под влиянием лечения железом, все же для полного улучшения требуется введение препаратов щитовидной железы.

Различные формы эндемического зоба

Различаются два типа эндемического зоба. 1. Классическая форма встречается главным образом в горных местностях и проявляется у детей в виде диффузного, бедного коллоидом паренхиматозного зоба, в то время как у

взрослых образуется всегда узловатый паренхиматозный зоб с различными дегенеративными формами. 2. Диффузный коллоидный зоб встречается главным образом в низменностях.

Принимая во внимание общность происхождения всех видов зобов, т. е. недостаток йода, возникает вопрос, действительно ли можно считать обоснованным разделение эндемических зобов. Разделение эндемических зобов на патогистологической основе одновременно отражает два разных клинических типа зобов, следовательно, их разделение все-таки до некоторой степени является обоснованным. Паренхиматозный зоб на самом деле является настоящей гипертрофией и гиперплазией щитовидной железы, где экскреция (выделение коллоида) преобладает над процессами секреции и отложения коллоида. Такая железа все время перенапрягается, чтобы суметь снабдить ткани гормоном щитовидной железы. Перенапряжение, с одной стороны, и непосредственное воздействие повреждающих факторов, с другой, вместе взятые, вызывают фибротические изменения в щитовидной железе, внутри которых располагаются четко ограниченные участки здоровой ткани железы (не представляющие собой настоящие аденомы). Щитовидная железа, вначале проявляющая признаки гиперфункции, постепенно начинает истощаться. Таким образом, со временем признаки гипотиреоза присоединяются к эндемическому зобу паренхиматозного типа. Во время беременности гипотиреоз нарушает обменные процессы тканей не только материнского организма, но и зародыша тем, что зародышевая щитовидная железа тоже страдает от недостатка йода. В результате этого у зародыша образуется зоб. Если такой зоб рано истощается, то ребенок рождается с эндемическим кретинизмом.

Диффузный коллоидный зоб тоже возникает в результате недостатка йода. В этом случае после начальной гиперплазии устанавливается равновесие между процессами секреции, отложением коллоида и его выделением. Позже процессы секреции и отложения могут преобладать над процессами экскреции. Такой зоб содержит большие количества коллоида и больные коллоидным зобом чаще всего страдают от умеренного гипертиреоза, поскольку щитовидная железа у этих больных не функционирует нормально и не проявляет признаков гипофункции. В то время как паренхиматозный зоб увеличивается с возрастом, коллоидный зоб чаще всего встречается во время пубертатного периода и потом, постоянно уменьшаясь, исчезает ■ тридцатилетнем возрасте.

Эндемический зоб может образоваться у обоих полов в местах, где он обычно часто встречается. В районах с умеренной частотой эндемического зоба чаще заболевают женщины.

Если разделить факторы, вызывающие образование зоба, на отрицательно и положительно действующие, тогда — по нынешнему нашему представлению — недостаток йода, как отрицательно действующий фактор, вызывает образование эндемического зоба. Один только недостаток йода не может объяснить образование эндемического зоба. Для образования зоба требуются отрицательно действующие факторы. Часть их поступает в организм вместе с питательным материалом. Капуста, морковь, свекла, репа, соевые бобы и кукуруза являются такими положительно действующими факторами (Грин и соотр., 1949). В овощах имеется струмигенное вещество: 1—5-винил-2-тио-оксазолон. Злоупотребление мясными продуктами и кальцием тоже способствует образованию зоба (Литем, 1945). Производные тиоуреи также являются струмигенными веществами (Кеннеди, 1940; Джонс и соотр., 1946;

Фрейеслебен и сотр., 1947). Струмигенными свойствами обладают производные тиоцианатов (Баркер, 1936; МэкКеррисон, 1937; Баркер и сотр., 1941), сульфатуанидина (Мэккензи и сотр., 1941) и тиазола (Хиггинс, 1945). Недостаток йода в питательном материале способствует вредному влиянию положительно действующих струмигенных факторов, и, наоборот, достаточное количество йода в пищевых продуктах уничтожает вредное действие всех этих агентов. При недостатке положительно действующих струмигенных агентов умеренный недостаток йода не вызывает образования зоба. Может быть, положительно действующие струмигенные агенты и определяют спорадическое возникновение зоба.

Образование эндемического зоба и его различных типов является результатом динамических состояний равновесия. Выделение отдельных типов еще не значит, что между ними существуют четкие границы, т. к. переходные формы встречаются не только в эндемических районах, но такие «переходы» могут быть обнаружены в разных местах щитовидной железы одного и того же лица.

Это явление помимо истощения, следующего за гиперфункцией, объясняется абсолютным колебанием количества йода, поступающего в организм, и изменением потребности в нем организма. Потребность организма в йоде возрастает во время пубертатного периода, при беременности, климаксе, в период борьбы с инфекционными заболеваниями, при недостатке витаминов, отсутствии достаточного количества света и воздействии холода. Потребность йода в щитовидной железе у зародыша возрастает. При всех этих состояниях может образоваться зоб при нормальном содержании йода в питательном материале. Поступление 55—65 γ йода за сутки считается минимальным количеством, близким к «струмигенной зоне». При возрастании потребности йода в организме оптимальное суточное количество йода, равное 150—200 γ , обычно не способно предотвратить образование зоба.

Центральное место в патогенезе эндемических зобов и вообще зобов любого характера занимает йод. Для синтеза тироксина помимо йода требуются еще катализаторы, активизирующие ферментативные системы клеток щитовидной железы (пероксидаза, цитохромоксидаза и т. п.) (Банси, 1952). Об этих катализаторах кое-что уже известно; например, известно, что производные тиоуреаза задерживают синтез тироксина путем торможения этих ферментативных систем. Наши знания в этой области, однако, еще очень незначительны.

Опыты, проведенные Крахтом, дали ценные данные в отношении взаимосвязи йодного обмена и тиреотропного гормона. Автор доказал, что йод инактивирует тиреотропный гормон в первую очередь в самой щитовидной железе и этот стехиометрический процесс не обнаруживается в сыворотке. Принимая во внимание эти данные, можно сказать, что задерживающая роль йода имеет место не только в процессах протеолиза коллоида.

20% территории Венгрии является районом эндемического зоба и 4,6% населения еще несколько лет тому назад страдало от эндемического зоба (Шош, 1935; Сабо и сотр., 1955). Введение йодной профилактики значительно улучшило положение (Шош и сотр., 1955).

Диффузный паренхиматозный эндемический зоб может истощаться после начальной, гиперпластической стадии, и в этом случае возникают признаки, соответствующие гипотиреозу.

Ведущим признаком является зоб, вызывающий в начале жалобы только косметического порядка. Особенно беспокоятся родители из-за толщины

шей своих дочерей. Позже жалобы связаны с давлением, оказываемым зобом на окружающие ткани: больные, особенно по ночам, страдают от одышки, судорожного кашля и частой тахикардии. При таких жалобах всегда надо учитывать возможность загрудинного зоба. В литературе имеется случай астмы, исчезнувшей после удаления субстернального зоба.

Физикальное обследование. Умеренно выраженный зоб иногда не определяется при осмотре. Зоб 1-ой степени (наиболее слабо выраженный) не выступает за пределы шеи, но хорошо прощупывается. Зоб 2-ой степени уже выдается над профильным контуром шеи, зоб 3-ей степени уже виден со всех сторон (Укко, 1951). При субстернальных зобах обычно видны расширенные шейные вены. В этом случае может обнаруживаться цианоз больных. В диагностике зоба наиболее важным способом является пальпация. Прощупыванием мы определяем величину зоба и особенности его поверхности, гладкость или узловатость и, кроме того, его мягкость или плотность. В стадии гиперплазии над областью зоба можно прощупывать шуршание (вибрацию). При ощупывании мы должны убедиться в том, можно ли свободно отодвинуть зоб или он крепко связан с окружающими тканями. В случае загрудинного зоба можно определить притупление над грудной костью при перкуссии.

Диффузные паренхиматозные зобы могут развиваться обратно или, достигая определенной величины, останавливаться в росте. Часть этих зобов, достигая огромной величины, обнаруживает признаки давления. Особенно тяжелые признаки возникают от зобов, растущих в сторону грудной клетки. Зоб, развивающийся в щитовидной железе, неправильно расположенной в грудной клетке, может причинять особенно тяжелые симптомы давления. Причиной одышки могут быть застойный бронхит или компрессия трахеи. Пароксизмальная ночная одышка этих больных объясняется тем, что днем они принимают такое вынужденное положение головы, которое облегчает им дыхание, а ночью из-за отсутствия мышечного контроля возникает затруднение дыхания и больные просыпаются от одышки. Причиной стенотического дыхания является обычно то, что существующее десятилетиями давление разрушает хрящевые кольца дыхательного горла и мягкие стенки трахеи при вдохе «присасываются». Мучительный, сухой, нередко судорожный кашель связан отчасти с бронхитом и отчасти с рефлексом со стороны сдавленных нервов. Хриплость голоса обращает внимание на компрессию возвратного нерва, и если нельзя обнаружить на рентгене зоба, достигающего яремной области, то следует думать о возможности злокачественного зоба.

Сердце страдает от затрудненного дыхания («механическое зобное сердце»), в результате чего возникает дилатация сердца с тахикардией.

Сжатие пищевода вызывает трудности при глотании (дисфагия) и затруднение кровообращения во внутренних яремных венах шеи и головы. Может наблюдаться отек шеи и головы, над грудной костью и на шее видны резко расширенные вены.

Рентгенологическое исследование является необходимым способом диагностики загрудинного зоба.

Большинство эндемических зобов сопровождается нормальной функцией щитовидной железы. Часть их сопровождается гипотиреозом на почве атрофии паренхимы щитовидной железы.

Часть новорожденных в местностях эндемического зоба уже рождается с зобом, и может быть, что зоб вырабатывает гормон щитовидной железы в доста-



Рис. 109. Адено-паренхиматозный эндемический зоб

С точки зрения дифференциальной диагностики некоторую проблему представляет собой проведение дифференциального диагноза с теми формами базедовой болезни, которые сопровождаются сердечной недостаточностью (диффузный, гиперсекреторный, гиперпластический зоб). В стадии декомпенсации на передний план клинической картины выступают тахикардия, сердцебиение и одышка.

Иногда приходится провести дифференциальную диагностику от различных форм хронических тиреоидитов (туберкулезной, сифилитической и пр.) и от зоба Риделя и Хашимото. (Дифференциальную диагностику см. в соответствующих главах.)

Паренхиматозные, узловатые (аденоматозные) формы зобов следует дифференцировать от опухолей щитовидной железы (рис. 109). Задача чрезвычайно затрудняется тем, что трудно сказать, когда стал увеличиваться и уплотняться десятилетиями незаметно существующий маленький узел в щитовидной железе. Если вспомнить общепринятое правило, что изолированная аденома щитовидной железы может в любой момент претерпеть злокачественное перерождение, то вышеупомянутое затруднение не может привести к нежелательным последствиям; единичный узел в щитовидной железе должен быть непременно удален.

точном количестве. Другая часть рождается уже с признаками гипотиреоза, или гипотиреоз проявляется несколько позже. В районах эндемического зоба чем раньше начинается образование паренхиматозного зоба во внутриутробной жизни, тем более вероятно, что ребенок родится с тяжелым гипотиреозом и глубокими нарушениями нервной системы, такими, которые встречаются при кретинизме: слабумием, глухонемой и различными параличами. У части кретинов, пораженных зобом, может нормализоваться функция щитовидной железы, и в этом случае в дальнейшем они могут развиваться нормально, т.е. у них будет нормальный период полового созревания и умственные способности тоже могут нормализоваться.

Признаки коллоидного зоба в зависимости от функционального состояния щитовидной железы могут смешиваться с симптомами гипертиреоза.

Паренхиматозный зоб должен быть дифференцирован от рака щитовидной железы. Раковая опухоль щитовидной железы на ощупь оказывается более плотной, она срастается с окружающими тканями, не двигается при глотании, РОЭ обычно высокая.

Кретинизм

Кретинизм является одним из наиболее известных нам по давности заболеваний. Несмотря на это, очень трудно дать соответствующее определение кретинизму, т. к. классификации, имеющиеся в литературе, либо слишком подробные, либо слишком обобщающие, собирают под одним термином слишком много понятий. Границы «кретиноидных» заболеваний молодого возраста очень нечеткие. Трудно провести границу между кретинизмом без зоба, врожденной микседемой (спорадическим кретинизмом) и допубертатным гипотиреозом, хотя разграничить эти формы является важным как с точки зрения прогноза, так и с точки зрения лечения. Если к этому еще добавить, что по степени тяжести различаются полные кретины, неполные кретины и наполовину адаптированные кретины, и, далее, если принять во внимание, что кретин с замедленной реактивностью может проявлять признаки нормально функционирующей щитовидной железы и, сверх того, признаки гиперфункции, тогда станет ясным, что привести в порядок путаницу в связи с проблемой кретинизма не так легко.

Под кретинизмом мы понимаем в первую очередь эндемический кретинизм в противоположность спорадическому кретинизму (болезнь Фатге). Под кретинизмом мы подразумеваем такой симптомокомплекс, где помимо отставания физического и умственного развития имеются наряду с этим признаки глубокого поражения центральной нервной системы и симптомы других органических поражений. Этот симптомокомплекс встречается в районах, где часто возникает зоб. Эндемический зоб и кретинизм имеют общую этиологическую основу. Разница между двумя заболеваниями существует только количественная.

Первое описание заболевания дано *Парацельсом* (1603). Уже он обратил внимание и подчеркивал существующую связь между зобом и умственной отсталостью. Заболевание позже было описано *Хёфером* (1657). Описание, данное в XVIII веке *Фодере*, можно считать безошибочным. Когда выяснилась роль щитовидной железы при врожденной микседеме, микседеме взрослых, тиреоприивной кахексии, тогда на основании поверхностного сходства настоящего кретинизма с «кретиноидным» состоянием стали причислять кретинизм к числу гипотиреозов.

То обстоятельство, что в данной работе кретинизм рассматривается вместе с различными гипотиреозами, обязывает нас подчеркнуть, что при кретинизме, если и имеются признаки гипотиреоза, сам гипотиреоз не относится к существу заболевания. Кретинизм является не эндрокинным, а предэндокринным заболеванием, где положительно или отрицательно действующие этиологические факторы проявляют свое вредное воздействие на химические вещества, предшествующие во время эмбриональной жизни образованию эндокринных желез, иными словами, на их организаторы. Повреждение этих организаторов сказывается прежде всего на центральной нервной системе и щитовидной железе, но, как известно, процессы дифференциации задерживаются и в других органах и тканях. У части кретинов, например, наблюдаются приступы тетании (гипопаратиреоз?), часто встречаются у кретинов глухота и глухонмота.

Кретинизм возникает у зародыша через мать, и все же его нельзя рассматривать как наследственное заболевание. Существуют эндемические районы, более того, в этих районах эндемические улицы, где рождаются почти исключительно только кретины, в то время как в других селах их нельзя найти.

Если здоровая беременная женщина попадает в эндемический район, она может родить кретина с зобом, и, наоборот, мать-кретинка с зобом в неэндемическом районе может родить здорового ребенка.

Факторы окружающей среды ничем не отличаются от струмигенных факторов, упомянутых раньше в главе об эндемическом зобе. Среди них первое место занимает недостаток йода. Современные способы исследования только могли подтвердить старое познание. Это имеет значение не только потому, что профилактика кретинизма полностью совпадает с профилактикой эндемического зоба, а еще и потому, что таким образом понятен тот общеизвестный факт, что имеются формы кретинизма с склонностью к спонтанному выздоровлению.

Уже давно различают две формы кретинизма: с наличием зоба и без зоба. При последней форме не только отсутствует зоб, но обычно нет и паренхимы щитовидной железы. В противоположность этой форме при наличии зоба может сохраняться функциональная способность щитовидной железы, которая при благоприятных условиях сможет доставлять организму гормон щитовидной железы в нужном количестве. До последнего времени никто не знал, какие последствия зоба могут быть у кретинов. С помощью применения радиоактивного йода можно установить функциональное состояние щитовидной железы у кретинов. *Хемилтон* и сотрудники (1943) установили, что щитовидная железа у двух детей-кретинов с зобом поглощает столько же радиоактивного йода, как при гипертиреозе. Было установлено, что щитовидная железа сравнительно быстро присоединяет йод с молекулой тирозина. Наоборот, исследования *Стенбёри* и сотр. (1950) доказали, что несмотря на то, что щитовидная железа у кретинов с зобом поглощает много радиоактивного йода, она не в состоянии использовать йод для синтеза дийодтирозина и тироксина, т. к. после введения тиоцианата сразу же выделяет поглощенный йод. Эти два эксперимента указывают на то, что в центре патомеханизма эндемического зоба и эндемического кретинизма стоит недостаток йода, но нарушение йодного обмена не в каждом случае развивается на основе одного и того же механизма.

Кретинизм поражает оба пола одинаково.

Анамнез. После родов родители месяцами не обнаруживают ничего подозрительного у новорожденного ребенка. Обычно проходят первые шесть месяцев, прежде чем они обнаруживают, что ребенок не интересуется окружающим, он не следит глазами за показываемыми ему предметами. Постоянные запоры и вялые движения ребенка тоже привлекают внимание матери. Пройдет еще полгода: не прорезались зубы, ребенок не стал еще ходить. Все яснее проявляется отсталость как физического, так и умственного развития у ребенка. Последнее у детей-полукретинов скрыто хорошей памятью на лица и места, что иногда воспринимается менее интеллигентными родителями как проявление ума у ребенка.

Физикальное обследование. Бросаются в глаза низкий рост, глупое, как у обезьяны, выражение лица, тупость которого иногда прерывается бессмысленными гримасами смеха. Вокруг глаз и на лбу множество грубых морщин. Веки вялые, «карманные». Язык толстый. Эти больные обычно тучные, и жир отлагается на лице, в затылочной области, в надключичной ямке и по тыльной поверхности кистей. Живот часто выпячен, нередко имеется пупочная грыжа.

При подробном осмотре больных бросаются в глаза большая голова и большое туловище с короткими конечностями. Надбровный и затылочный

бугор сильно развит, в противоположность неразвитой нижней челюсти. Характерным считается седловидный нос. Расстояние между медиальными углами глаз сравнительно большое. Зубы располагаются неправильным рядом и редко бывают поражены кариесом. Это обстоятельство помогает в дифференциальной диагностике по отношению гипотиреозов. Кисти тупые, лопатообразные с тупыми пальцами. Часто обнаруживаемый поясничный лордоз только усиливает выпячиваемость живота. На шее либо отсутствуют признаки, либо видны различные по величине, иногда огромные зобы. У женщин не видно околососкового кружка даже после полового созревания. Гениталии развиты слабо, но при умеренных формах кретинизма могут быть нормальными. Кожа сухая. Волосы грубые, но не ломкие. Кретины редко лысеют, зато волосы в подмышечной впадине редкие и на лобке часто отсутствуют. Брови у них обычно редкие. Цвет кожи чаще всего является серовато-желтым в противоположность желтоватому оттенку кожи у гипотиреотиков и розовому у больных с монголоидной идиотией.

Сердечная тупость иногда увеличивается (Баратц и сотр., 1942). Часто отмечается брадикардия.

Характерными являются данные рентгеновского исследования: увеличение размеров турецкого седла, запоздалое закрытие родничков и укорочение основания мозга. Возраст, определяемый по ядрам окостенения, отстаёт иногда на 10 лет от настоящего возраста больного. При умеренном нарушении процессов окостенения следует принимать во внимание, что в случае лечения процессы окостенения могут нормализоваться. Надо иметь в виду ещё одно обстоятельство, а именно, что возобновившийся зуб может значительно улучшить процессы окостенения. Те случаи, где лечение ещё не проводилось, характеризуются тем, что вместо обычных ядер окостенения видно множество мелких островков окостенения, которые на рентгене обнаруживаются в виде губчатой массы. Эпифизарные фуги закрываются поздно, часто отмечается обызвествление эпифизарного хряща (Левен, 1909; Лузер, 1929; Рейли и сотр., 1937; Уилкинс, 1941). В случае наличия зоба у больных можно обнаружить признаки сдавления дыхательного горла и пищевода.

Электрокардиограмма не даёт ничего характерного. В отдельных случаях обнаруживаются различные нарушения реполяризации.

На электроэнцефалограмме определяется уменьшение числа альфа-волн.

Температура тела у кретинов ниже нормальной.

Половая функция обычно понижена, но в литературе имеется сообщение о наступлении преждевременного полового созревания у кретинов (Кендл, 1905). При сохранении способности к половому сношению обычно отмечается пониженное либидо. Женщины-кретинки часто страдают от аменоррей. При слабовыраженных формах заболевания беременность не считается редкостью. Ограничение умственной

Умственная способность кретинов ограничена. Ограничение умственной сферы проявляется в разных вариациях, от полной имбецильности до умеренной дебильности. Полный кретин не научится ни ходить, ни говорить и в полном смысле слова влачит жизнь животного. Полукретины способны выполнять домашнюю работу, но только под руководством; словарный запас состоит из нескольких слов. Полуадаптированный кретин может научиться писать и читать и способен выполнять простые кустарные работы. В отличие от больных гипотиреозом, они хорошо запоминают лица и местности. Они отличаются безразличием, спокойным поведением и склонностью к шуткам. Сравнительно часто можно встретить у этих больных две интересные

особенности психики: 1. в результате отсутствия собственной инициативы, у них хорошо развита способность к подражанию; 2. с какой-то особой страстью собирают они различные предметы. У них сильно подавлена психическая реактивность, но помимо того замедлены и моторные реакции. Речь характеризуется медленностью, монотонностью, бесцветностью и невнятистью.

Со стороны центральной нервной системы отдельными авторами были отмечены тяжелые изменения. Приблизительно в половине всех случаев наблюдается гидроцефалия. Часто обнаруживается нарушение походки спастического характера, указывающее на пирамидальное повреждение (болезнь Литтля). В половине случаев усиливается пателлярный рефлекс; реже наблюдается симптом Бабинского. В районах тяжелого эндемического зоба среди полных кретинотрофов нередко обнаруживаются глухонемые. Мэж Керрисон (1918) в описанных им случаях под названием «нервного кретинизма» упоминает приступы тетании и других судорог. Выделение этих форм в отдельную группу не имеет оснований.

Из лабораторных данных диагностическое значение могут иметь следующие показатели. Понижается содержание креатина в моче (Баймер и сотр., 1920; Фан, 1941), то же самое наблюдается со стороны содержания йода в моче (Грин, 1941). Выделение кальция и фосфора тоже уменьшается (Шольц, 1905).

Количество общего белка крови может быть увеличенным (Люис и сотр., 1944). Кроме этого может увеличиваться содержание бета- и гамма-глобулинов, что сопровождается уменьшением показателя А/Г. Повышение уровня холестерина сыворотки (Тальбо и сотр., 1923; Бронштейн, 1933) и липоидов крови (Радуин и сотр., 1940) и наблюдаемое одновременно с этим понижение уровня общего йода крови, в частности йода в соединении с белками (Хилл и сотр., 1943), имеют решающее значение с точки зрения диагноза. Сахарные кривые крови после пероральной нагрузки оказываются либо нормальными, либо пониженными, в то время как после внутривенной нагрузки получаются нормальные кривые, указывая на то, что понижение кривых связано с нарушением всасывания сахара в кишечнике. Часто обнаруживается ацидозность.

Картина крови может быть нормальной, но иногда наблюдается гипохромная анемия в сопровождении лейкопении, нейтропении, эозинопении и моноцитоза.

Определение основного обмена обнаруживает его понижение. У кретинотрофов с зобом основной обмен может быть нормальным. Специфически-динамическое действие белков может отсутствовать.

Понижается содержание 17-кетостероидов в моче (Тальбо и сотр., 1943; Бенда и сотр., 1947). Нередко усиливается секреция тиреотропного гормона.

Исследование цитологии влагалища часто обнаруживает признаки гипостринизма. Исследование семенной жидкости выявляет олигозооспермию.

Консилиум специалистов. Педиатр оказывает нам ценную помощь в постановке диагноза.

Поставить диагноз кретинизма у кретинотрофов, уже получавших лечение, очень трудно. Рост, возраст по окостенению, умственная способность больных приближаются к норме. Все это касается тех случаев, где лечение было начато еще до десятилетнего возраста. Увеличение размеров турецкого седла облегчает постановку диагноза.

Если после двухмесячного перерыва в лечении препаратами щитовидной железы больные останавливаются в росте, снова появляется умственная

отсталость, кожа становится сухой, понижается основной обмен и начинает повышаться уровень холестерина крови, то с наибольшей вероятностью можно поставить диагноз леченного кретинизма.

Трудно ответить на вопрос, существуют ли стертые формы кретинизма? Существуют умеренные (полуадаптированные) и тяжелые формы болезни. Любая степень имеет сложный симптомокомплекс. Существуют выздоровевшие кретины со скудной симптоматикой в этой стадии. По нашему мнению, нельзя принимать эти случаи за стертые формы заболевания. *Кавадиас* рассказывает об интереснейшем случае. *Блашер* в 1885 году упоминает имя одного врача, некоего *Одета*, страдавшего «первой стадией» кретинизма, который после соответствующего лечения настолько поправился, что в 1805 году в городе Монпелье опубликовал работу о кретинизме.

С точки зрения дифференциальной диагностики приходится считаться со следующими заболеваниями: монголоидной идиотией, гаргойлизмом, спорадическим кретинизмом, ювенильной формой микседемы и недостаточностью питания.

Монголоидная идиотия бросается в глаза уже в момент рождения, в то время как кретинизм проявляет себя только в первые 5—6 месяцев жизни. Рост и пропорции тела больных монголоидной идиотией нормальные, роднички, по сравнению с кретинами, закрываются не так поздно, турецкое седло не расширяется, седловидный нос заканчивается как бы бугорком, характерным считается искривление мизинца внутрь и укорочение второй фаланги. Суставы очень подвижные. Разрез глаз косой; у них маленький эпикантус. На языке видны трещины. Кожа этих больных мягкая, бархатная. Лицо розовое («как накрашенное»). Волосы тонкие и редкие. У них часто обнаруживаются врожденные пороки сердца. По данным *Ингаллса* (1947), у 69% больных монголоидной идиотией можно обнаружить дефект межжелудочковой перегородки. Выражение лица приятное, смешное. Они склонны ко всякого рода инфекционным болезням. Умственная способность после лечения препаратами щитовидной железы не изменяется. После такого лечения у этих больных прекращаются запоры и улучшается прорезывание зубов (*Минс*, 1918.)

Гаргойлизм легко спутать с кретинизмом на основании отсутствия интеллекта, по выражению лица и наличию пупочной грыжи. Гаргойлизм однако кроме этого характеризуется гепатоспленомегалией, помутнением роговицы и тяжелыми изменениями со стороны костной системы.

При *спорадическом кретинизме* (микседеме) никогда не обнаруживается зоб; заболевание встречается в районах, свободных от эндемического зоба. Больные лучше реагируют на лечение препаратами щитовидной железы, чем эндемические кретины.

Ювенильные формы микседемы характеризуются тем, что щитовидная железа, безусловно выполняющая свою функцию после рождения, через определенный промежуток времени прекращает работу по неизвестной (в большинстве случаев) причине. В анамнезе части случаев имеются указания на перенесение тяжелой инфекции. Симптомы менее тяжелы, чем при кретинизме, и больше походят на признаки микседемы взрослых. Чем позже начинается заболевание, тем менее страдает умственное и физическое развитие ребенка.

Продолжительная недостаточность питания вредно сказывается как на умственном, так и на физическом развитии детей, и может возникнуть состояние, сходное с кретинизмом. У таких детей возраст по ядрам окостенения отстает, но у них не обнаруживается дисгенез эпифизов, форма черепа нормальная и уровень холестерина крови тоже нормальный.

Отличие от различных видов карликового роста см. в главах о нанизме.

Заболевания воспалительного характера со сниженной функцией щитовидной железы

Хронические заболевания щитовидной железы неспецифического воспалительного характера в зависимости от распространения процесса могут привести к возникновению гипотиреоза.

Зоб Риделя

(*Struma lignosa*, хронический фиброзный тиреоидит)

Сущность заболевания заключается в замещении функционирующей паренхимы щитовидной железы твердой волокнистой тканью. Первое описание заболевания связано с именем Риделя (1896).

Заболевание начинается до 40-летнего возраста и встречается, по мнению одних ученых, одинаково у обоих полов, в то время как другие считают, что заболевание у женщин встречается вдвое чаще, чем у мужчин.

Причина заболевания до сих пор еще неизвестна. Не без основания считают, что заболевание начинается не в самой щитовидной железе, а первичным является воспаление тканей, расположенных вокруг щитовидной железы (перитиреоидит), в результате чего сосуды, снабжающие щитовидную железу кровью, суживаются, возникает ишемия паренхимы щитовидной железы с последующим фиброзом (де Курси, 1943). Под микроскопом только по краям плотной фиброзной ткани видны единичные нормальные ацинусы. Фибротические изменения всегда обнаруживаются и со стороны капсулы, и со стороны окружающих щитовидную железу тканей. Сращение щитовидной железы с окружающими тканями всегда наводит на мысль о злокачественной опухоли, и большинство больных на самом деле подвергается операции по поводу рака щитовидной железы, как и в том случае, на основании которого Ридель дал описание клинической картины данного заболевания.

Анамнез обычно краткий: за последние месяцы больные замечают постепенное уплотнение шеи, затруднения при глотании, нередко чувствуют удушье и страдают от сильного кашля без выделения мокроты. Жалуются на хриплость голоса.

При физикальном исследовании обнаруживается зоб на одной стороне, но нередко и в обеих долях щитовидной железы; зоб небольшой и производит впечатление «каменной твердости» (по немецкой терминологии: «eisenharte Struma»; в английской литературе говорят о деревянной твердости зоба «woody thyroiditis»). Зоб этот неподвижен, но с кожей он не сращен. При надавливании на зоб отмечается небольшая болезненность его. При тяжелых формах болезни сдавление шейных вен влечет за собой глубокие нарушения кровообращения области головы. Хриплость голоса связана с компрессией возвратного нерва.

На рентгене обнаруживается компрессия дыхательного горла и пищевода. Повышения температуры у больных не отмечается.

Основной обмен в начале заболевания остается нормальным. Позже — это иногда наступает очень скоро, в течение нескольких недель — развивается полная форма микседемы.

Диагноз можно поставить на основании наличия одно- или двустороннего, очень твердого, с гладкой поверхностью зоба. Окончательное под-

тверждение диагноза достигается путем гистологического исследования зоба. Диагноз без операции можно поставить, прибегая к помощи пункционной биопсии.

Зоб Хашимото

(Лимфоматозный зоб, лимфоидный тиреоидит)

В основе т. н. зоба *Хашимото* лежит диффузная лимфоидная инфильтрация паренхимы щитовидной железы.

Первое описание данного заболевания было дано *Хашимото* в 1912 году. Заболевание редко встречается у людей до 40-летнего возраста, чаще всего поражает возраст около 50 лет и старше. У мужчин встречается только в виде исключения (*Шиллинг*, 1945).

Относительно этиологии заболевания за последнее время стали выдвигать роль аутоагрессивных процессов в организме (*Роатт* и сотр., 1956; *Лакстон* и сотр., 1956; *Годье* и сотр., 1957). Лимфоидная ткань инфильтрирует обычно обе доли щитовидной железы, но инфильтрация никогда не распространяется на окружающие щитовидную железу ткани. Лимфоидная ткань содержит в себе лимфатические фолликулы с герминальными центрами и гигантскими клетками. Лимфоидная ткань разрушает паренхиму щитовидной железы, и на место атрофированной ткани вступает фиброзная ткань. Некоторые считают, что зоб Риделя является последней стадией зоба типа Хашимото. В опровержение этого взгляда напомним, что в то время как зоб Хашимото очень часто располагается в обеих долях, зоб Риделя может быть односторонним.

Больные жалуются на утолщение и болезненность шеи. Они страдают от одышки и при глотании чувствуют, будто пища застревает в пищеводе. Больные чувствуют слабость и быстрое утомление. Щитовидная железа плотная на ощупь, но не в такой мере, как при зобе Риделя. Иногда при пальпации ощущается волнообразность краев, особенно нижних краев щитовидной железы. У больных часто отмечается умеренное повышение температуры. Часто бывает лейкоцитоз. В начале мы обнаруживаем признаки гипертиреоза, которые скоро сменяются симптомами гипотиреоза. На рентгене в большинстве случаев обнаруживается сужение дыхательного горла и пищевода.

Диагноз окончательно подтверждается только гистологическим исследованием ткани щитовидной железы, полученной путем либо операции, либо биопсии. В диагностике зоба Хашимото помогают нам положительные пробы на коллоидную лабильность, увеличение содержания глобулинов сыворотки и выявление специфических противотел, действующих наперекор влиянию щитовидной железы (*Лакстон* и сотр., 1956; *Гауди* и сотр., 1957; *Грин* и сотр., 1958).

Вторичный хронический тиреоидит

В отличие от вышеупомянутых двух хронических типов тиреоидитов, в анамнезе этого заболевания выявляется перенесение острого тиреоидита, который не излечился полностью, как это имеет место в большинстве случаев, а постепенно переходит в прогрессирующий фиброз щитовидной железы.

Жалобы больных сводятся к усталости, раздражительности, одышке и трудности при глотании. Среди жалоб часто фигурирует судорожный, астматического характера кашель.

Ведущие признаки: зоб, различные симптомы сдавления (дыхательного горла и пищевода), хриплость голоса, понижение основного обмена и повышение уровня холестерина крови.

К группе хронических тиреоидитов относится еще т. н. *гигантоклеточный тиреоидит*, открытый *де Кервеном* в 1924 г. (грануломатозный зоб), являющийся — по мнению отдельных авторов — разновидностью зоба Риделя.

БОЛЕЗНИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СОПРОВОЖДАЮЩИЕСЯ ЭВТИРЕОЗОМ

ЗОБ С НОРМАЛЬНОЙ ФУНКЦИЕЙ

В эту группу входят различные формы зобов с нормальной функцией: коллоидный зоб и зобы с множеством узлов (множественно нодулярные). О них шла уже речь в связи с эндемическим зобом. Так как эндемический зоб часто осложняется гипотиреозом, было обосновано излагать их вместе с другими формами гипотиреозов. В их этиологии первостепенную роль играет недостаток йода, и только как этиологические факторы вторичной важности упоминались положительно действующие струмигенные агенты. При образовании спорадического зоба эти положительно действующие факторы получают более значительную роль. Коллоидный зоб часто осложняется гипотиреозом, а узловатый зоб может осложняться и гипотиреозом и гипертиреозом.

Гистологическая картина зоба отражает динамическое равновесие, существующее между снабжением и потребностью организма в йоде и, соответственно этому, в различных стадиях или в один и тот же промежуток времени различные участки щитовидной железы обнаруживают картину повышенной или пониженной активности. *Нормальное функциональное состояние щитовидной железы означает такое состояние равновесия, при котором организм получает нужные количества гормона щитовидной железы.* Возможно, что нормальное функциональное состояние щитовидной железы достигается путем гиперфункции железы, и в этом случае естественно, что в гистологической картине обнаруживаются признаки гиперплазии и гипертрофии. Такая «рабочая гипертрофия» макроскопически проявляется в образовании зоба. Значит, зоб возникает в результате компенсаторных процессов.

Образование зоба должно рассматриваться как процесс, находящийся в постоянном движении. Соответственно этому процессу можно выделить различные стадии образования зоба. 1. Первая стадия является стадией гиперплазии. При этой стадии еще возможно обратное развитие под влиянием благоприятных условий. 2. Щитовидная железа находится в состоянии покоя, и либо в ней отлагается коллоид, либо 3-я диффузная гиперплазия переходит в узловатую форму. Для клинициста узловатая форма имеет значение с двух точек зрения: 1. может превратиться в токсический зоб, 2. одинокий узел никогда не является простым узлом, а всегда должен рассматриваться как аденома, т. е. опухоль, которая всегда представляет собой предраковое состояние. Зоб со множеством узлов должен оцениваться таким же

образом, с той только разницей, что он реже подвергается злокачественным изменениям.

Если снабжение йодом такого коллоидного зоба со временем ослабевает либо по экзогенной, либо по эндогенной причине, то щитовидная железа начинает перенапрягаться, чтобы поддержать гормональное снабжение организма на достаточном уровне. В этой стадии снова обнаруживаются гиперплазия и гипертрофия, быстро сменяющиеся атрофией железы.

Гистологическая картина щитовидной железы, находящейся вне оптимальных условий, отражает борьбу за восстановление нормального функционального состояния. Это уже было известно 40 лет тому назад по данным исследований *Марине* и сотрудников (1908, 1909a, 1909b, 1935).

Исследования с применением радиоактивного йода (J^{131}) обогатили наши представления, касающиеся данной области. Особый интерес представляют работы *Тейлора* (1952, 1953). При разработке свыше 60 случаев им был получен последовательный ряд, который начинается простой диффузной гиперплазией щитовидной железы у молодых и заканчивается узловатым, пораженным кровоизлияниями и очагами обызвествления зобом у пожилых больных.

По данным своих работ *Тейлор* считает диффузную гиперплазию наиболее ранней стадией, при которой щитовидная железа усиленно поглощает йод. Увеличение размеров щитовидной железы в этой стадии еще обратимо. Зоб, если он существует уже в течение года, не подвергается обратному развитию под влиянием применения йода. Вторая группа зобов отличается от первой как по данным авторадииграфии, так и по своей гистологической картине. Йод поглощается только небольшими участками щитовидной железы. Активность этих участков, однако, велика. При их микроскопическом исследовании обнаруживаются небольшие, с одинаковым диаметром фолликулы, с большими клетками и хорошо видными ядрами. Диаметр фолликулов не составляет даже одной трети диаметра неактивных фолликулов. Эти участки обильно снабжаются кровью, и в отдельных случаях на периферии ткани образуются узлы. Вероятно, только те фолликулы способны реагировать на воздействие тиреотропного гормона, которые достигли определенной величины. Узлы располагаются группами. Одинокие гиперактивные узлы встречаются редко. Существование этих узлов ограничивается образованием в их центре кровоизлияния или некроза. Замещая их, все новые и новые фолликулы вступают в гиперактивную стадию, и в щитовидной железе образуется все больше узлов. Гистологическая картина «угасших» узлов очень пестрая: в них обнаруживается и недостаток коллоида, и организующиеся кровяные сгустки, и фиброзы, и обызвествления.

Зоб с нормальной функцией щитовидной железы вызывает жалобы только тогда, когда достигает определенной величины или вырастает в грудную клетку. В этом случае возникают признаки компрессии. В случае за грудинок зоба нелегко проводить дифференциальную диагностику в отношении опухолей средостения, аневризмы аорты, бронхиальных раков и тимомы.

ОПУХОЛИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ БЕЗ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ

Опухоли щитовидной железы, не проявляющие эндокринной функции, считаются нормофункциональными до тех пор, пока они, сдавливая щитовидную железу, не вызывают нарушения ее работы, ведущего к возникнове-

нию гипотиреоза. 20% солитарных аденом щитовидной железы подвергаются впоследствии злокачественному перерождению, но 10% многоузловых зобов тоже претерпевают раковое перерождение.

Опухоли щитовидной железы без эндокринной функции могут быть злокачественными или доброкачественными. Особенностью отдельных опухолей щитовидной железы следует считать инвазионность, вопреки доброкачественному характеру гистологической картины, в результате чего они либо инфильтрируют окружающие ткани, либо дают метастазы. Ранняя диагностика злокачественного перерождения имеет огромное значение, так как выздоровление возможно только при условии раннего диагноза.

Аденома является доброкачественной опухолью щитовидной железы. Различаются несколько форм аденом: эмбриональные, альвеолярные (или зародышевые) и простые коллоидные аденомы. Часть этих аденом подвергается кистозному перерождению, и в них могут отлагаться известковые соли.

На пути к образованию злокачественных опухолей щитовидной железы первой фазой следует считать гиперплазию и второй — аденомы.

Нельзя однако думать, что с помощью патогистологического исследования части щитовидной железы, полученной либо при помощи оперативного вмешательства, либо биопсией, можно безошибочно поставить диагноз злокачественности. В отношении критериев злокачественности опухолей щитовидной железы мнения патологоанатомов расходятся. Нередко бывает, что одна патогистологическая лаборатория рассматривает мультинодулярный зоб как доброкачественную, а другая лаборатория — как злокачественную опухоль. Вегелин был первым (1911), кто считал признаком злокачественности аденомы ее распространение в крови. Лангханс придерживается другого мнения; он считает признаком злокачественности, если опухолевые клетки, разрушая капсулу щитовидной железы, врастают в окружающие ткани. По мнению Пембертона и сотрудников (1941), отсутствие признаков дифференциации и количество митозов в клетках являются лучшими критериями злокачественности. Многие другие авторы считают, что соотношение ядра и ядрышка лучше всего отражает злокачественность.

Все же остается фактом, что такие общеизвестные, классические симптомы злокачественности, как бурное размножение клеток, различные их величины, полиморфия клеток, различность окраски, частота митозов, не помогают нам при дифференциации доброкачественных аденом от злокачественных (инвазивных), поскольку на основании этих признаков нельзя отделить доброкачественные аденомы от инвазивных или иначе «доброкачественных метастазирующих» аденом. С другой стороны, упомянутые признаки обнаруживаются и в т. н. доброкачественных аденомах.

Мы считаем правильной ту точку зрения, согласно которой под тщательное наблюдение должны попасть больные с узловатым зобом. Если уже зоб обнаруживает признаки сдавления, то никакой проблемы больше не существует, больного непременно следует оперировать. Если давно существующий зоб вдруг начинает расти, если узел или узлы в нем становятся плотными на ощупь, если больной жалуется на затруднение при глотании, — всегда возникает подозрение относительно злокачественного перерождения. Мы обязаны верить больным с зобом, если они вдруг начинают жаловаться: «что-то неладное у меня с шеей».

Выше мы сказали, что число раковых заболеваний щитовидной железы возрастает за последнее время. Такое утверждение основывается на литера-

турных данных (Тейлор, 1951). Если принять во внимание наиболее эффективные лечебные мероприятия, как, например, применение препаратов тироури, субтотальная резекция щитовидной железы, рентгеновское облучение, использование радиоактивного йода, — все они стимулируют усиленную продукцию тиреотропного гормона, играющего, как известно, решающую роль в генезе опухолей щитовидной железы, — то можно ожидать, что в будущем число опухолей щитовидной железы возрастет. В этом отношении проблематичным вопросом являются отдаленные результаты применения радиоактивного йода, о которых в настоящее время мы знаем еще очень мало.

В эксперименте на крысах и мышах длительной дозировкой тиомочевина можно вызвать опухоль (Мани, 1946). Наблюдается буйное папилломатозное разрастание эпителиальных клеток в железистые пузырьки, гипертрофия этих сосочков лежит в основе образования настоящих аденом. В небольшой части случаев образовавшийся таким образом узловатый зоб служит основой для развития карциномы (Парвес и сотр., 1947). Если одновременно дать животным и препараты тироури и канцерогенные вещества, то карциномы будут образовываться чаще, чем у животных, получавших только препараты тироури или канцерогенные вещества (Бьелишовски, 1945). С точки зрения клиники, большее значение имеют опыты, где мышам, получавшим тироурею, давали еще и радиоактивный йод, у части этих животных наблюдалось развитие рака (Дониах, 1950). Новейшие работы Селлерса и сотрудников (1953) указывают на интереснейшие взаимосвязи. Авторы давали одной группе крыс пропилтиоурацил, второй группе — пропилтиоурацил и йодид натрия, а третьей группе — пропилтиоурацил и высушенный препарат щитовидной железы. Опыты продолжались в течение 15 месяцев. Увеличение щитовидной железы наблюдалось у всех трех групп животных. Наименьшее увеличение щитовидной железы отмечалось в группе, получавшей пропилтиоурацил и йод, и наибольшее увеличение было в группе, получавшей пропилтиоурацил и высушенный препарат щитовидной железы (щитовидная железа увеличивалась в 80 раз по сравнению с исходной величиной). В легких животных, которые получали пропилтиоурацил, обнаруживались метастазы опухоли щитовидной железы. Авторы обнаружили увеличение гипофиза у животных, получавших пропилтиоурацил и препарат щитовидной железы, и в части случаев находили одну или несколько хромофобных аденом в аденогипофизе. Ясного представления в отношении патомеханизма этих экспериментов еще нет. До сих пор мы знали, что при разрушении щитовидной железы радиоактивным йодом в гипофизе мышей образуются хромофобные аденомы (Фарт, 1953). Это указывает на существование в щитовидной железе вещества, способного стимулировать хромофобные клетки аденогипофиза.

После обзора литературы, занимающейся проблемой патогенеза опухолей щитовидной железы, можно сделать следующий вывод: те гормоны, которые стимулируют рост определенных клеточных групп, тропные гормоны, при определенных условиях могут стать канцерогенными веществами.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исходя из патогистологической структуры, можно составить несколько классификаций злокачественных опухолей щитовидной железы (Лахи, 1940; Мейсснер и сотр., 1948; Уаррен и сотр., 1949; Хер и сотр., 1950; Тейлор, 1951). Такая классификация должна интересовать клинициста постольку, поскольку степень злокачественности в определенной мере связана с гистологической картиной.

Наименее злокачественными следует считать инвазивные аденомы, папиллярные формы которых почти невозможно отличить от доброкачественных аденом. Эмбриональные зародышевые аденомы и главным образом папиллярные кистозные аденомы с большим основанием можно рассматривать как

предраковые состояния. Эти, до известной степени «доброкачественные», злокачественные опухоли составляют приблизительно 25% всех злокачественных опухолей щитовидной железы. По данным Чески и сотрудников (1954), инвазивные аденомы составили 28% числа злокачественных зобов, собранного авторами. Большинство больных было женщинами со средним возрастом 39 лет (от 18 до 57 лет). Другие авторы считают за средний возраст 45 лет. Эти опухоли большей частью являются настолько доброкачественными, что можно добиться излечения путем лобэктомии.

Подлинные карциномы щитовидной железы делятся на папиллярные и непиллярные. Папиллярные раки являются умеренно злокачественными. Среди непиллярных раков умеренную злокачественность обнаруживают альвеолярные аденокарциномы и Хюртле-клеточные аденокарциномы.

Папиллярные аденокарциномы встречаются большей частью у молодых людей, но не все статистические данные подтверждают это. Эти опухоли медленно растут и дают метастазы главным образом в лимфатические узлы. Известен случай, где метастазы в лимфатических узлах не появились снова после их удаления даже спустя 16 лет. Раньше считали, что опухоль является аномалией роста ткани щитовидной железы, расположенной по бокам щитовидной железы, и называли ее «латеральной аберрирующей щитовидной железой». В настоящее время мы уже знаем, что они представляют собой метастазы хорошо дифференцированных папиллярных опухолей в лимфатические узлы.

Альвеолярные аденокарциномы чаще встречаются в районах эндемического зоба у людей среднего или пожилого возраста (рис. 101). Они распространяются с кровью и дают отдаленные метастазы. По своей тканевой структуре они сходны с нормальной щитовидной железой; фолликулы заполнены коллоидом, что наблюдается также и в метастазах (доброкачественный метастазирующий зоб). Папиллярные и альвеолярные аденокарциномы главным образом поражают женщин. Они являются наиболее часто встречающимися злокачественными опухолями щитовидной железы (46%).

Хюртле-клеточные аденокарциномы (Хюртле, 1894) тоже являются умеренно злокачественными. Клетки Хюртле характеризуются тем, что они большие, оксифильные, богаты цитоплазмой и располагаются среди фолликулов. В отношении происхождения опухолей типа Хюртле мнения сильно расходятся. По мнению Гетцовой (1907), они происходят из «ультимо-брахиальных телец» (*struma postbrachialis*). Другие считают, что клетки Хюртле представляют собой определенную функциональную стадию эпителия щитовидной железы (Виленски и сотр., 1938).

По мнению Уиллиса (1953), название Хюртле-клеточной опухоли является неправильным по 3 соображениям: 1. еще не доказано, что опухоль связана с клетками Хюртле, 2. еще сомнительно, действительно ли существуют специальные межфолликулярные клетки в щитовидной железе и, наконец, 3. клетки типа Хюртле были открыты Бабером за 17 лет до описания их Хюртле. Исходя из этих соображений, Уиллис предлагает название «гигантоклеточная эозинофильная опухоль щитовидной железы».

Эти опухоли составляют 5% солитарных опухолей щитовидной железы. Из 25 случаев только в одном случае был болен мужчина (Чески и сотр., 1951). Средний возраст: 50 лет. Спустя 5 лет после операции жили еще 75% больных.

Чрезвычайно злокачественными являются обычные карциномы щитовидной железы (*carcinoma simplex*). Они представляют собой плотные опухоли

с недифференцированными клетками, буйно врастающие в окружающие ткани, дающие близкие метастазы в лимфатические узлы и отдаленные, гематогенные метастазы. Мелкоклеточные карциномы, может быть, менее злокачественны, чем гигантоклеточные (карциносаркомы).

Из числа более редких типов рака щитовидной железы следует упомянуть чрезвычайно злокачественные *эпидермоидные карциномы* и менее злокачественные — *гемангиоэндотелиомы*. Особенностью этих опухолей считается, что при вторжении в дыхательное горло они вызывают кровохарканье. Плевральные метастазы вызывают гемоторакс.

В диагностике злокачественных опухолей щитовидной железы при нормальной ее функции решающая роль отводится тщательно собранному анамнезу и пальпации. В анамнезе карцином щитовидной железы всегда можно выявить предшествующее существование зоба или узлов в щитовидной железе. Больные сообщают, что зоб у них вдруг начал расти. Они сами чувствуют, что увеличенный зоб стал плотным на ощупь. При глотании они чувствуют, что пища трудно проходит через пищевод. Часто страдают от одышки. Только в незначительной части случаев больные жалуются на потерю веса. Возраст больных при постановке диагноза нам помогает постольку, поскольку у пожилых больных можно думать о возможности рака щитовидной железы. Если у больного зобом мы обнаруживаем признаки гипертиреоза, они говорят против возможности рака.

Важным диагностическим признаком является наличие узловатого зоба, который встречается в 86% всех случаев (Роджерс и сотр., 1947). Полностью положиться только на этот признак нельзя, т. к. в районах эндемического зоба мы, естественно, часто будем встречаться с зобом, тем не менее рак щитовидной железы в этих районах встречается сравнительно редко. В отдельных случаях данные пальпации могут иметь решающее значение. Если имеется твердый, неподвижный зоб, если давно существующий зоб с четкими краями вдруг начинает увеличиваться, теряя при этом четкость контуров, если он вызывает компрессионные симптомы со стороны дыхательного горла, пищевода или возвратного нерва (хриплость), то диагноз рака щитовидной железы весьма вероятен. Метастазы в лимфатических узлах или отдаленные метастазы решают диагноз. Кашель или боли в костях всегда вызывают подозрение на наличие метастазов.

В диагностике рака щитовидной железы нам помогут еще следующие данные: рак щитовидной железы чаще образуется в узловатом, нежели гладком зобе и далее сопровождается нормальным функциональным состоянием щитовидной железы, нежели признаками гипертиреоза; при гипотиреозе он встречается очень редко. Опухолевые узлы в щитовидной железе, как правило, обнаруживают более пониженную avidность в отношении йода. Если исследовать щитовидную железу после нагрузки радиоактивным йодом, то — в случае узловатой железы — мы можем обнаружить активные («горячие» и «теплые») и неактивные («холодные») участки или узлы. Так как опухолевые по сравнению с активностью окружающей массы железы. Среди т. н. «холодных» узлов очень узлы плохо поглощают радиоактивный йод, опухоль редко обнаруживается в районе «горячих» и «теплых» узлов. Среди т. н. «холодных» узлов очень часто обнаруживаются злокачественные опухоли (Раусон и сотр., 1947; Фицджеральд и сотр., 1949; Перлмуттер и сотр., 1955; Джонсон и сотр., 1955; Бейервалтс и сотр., 1957). Если солитарный узел вдруг начинает расти при сохранении нормальной функции щитовидной железы, очень возможно,

что речь идет об опухолевом перерождении. И в этом случае надо учесть, что солитарный узел может увеличиваться и от кровоизлияния. Правда, в этом случае отмечается болезненность узла.

Диагноз рака щитовидной железы окончательно решается только путем гистологического исследования ткани щитовидной железы, полученной либо при операции, либо биопсией.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОПУХОЛЕЙ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Проведение дифференциальной диагностики имеет значение с точки зрения следующих заболеваний: различных форм тиреоидитов, лимфогрануломатозов, аденом околощитовидных желез, нейрофибром, лейкемических лимфаденозов, метастазов рака других органов в лимфатических узлах шеи и в щитовидной железе. Иногда приходится дифференцировать от аномалий развития шеи.

При *хронических тиреоидитах* щитовидная железа сохраняет четкие очертания, воспалительный процесс, как правило, поражает обе стороны, лимфатические узлы обычно не увеличиваются, часто наблюдается гипотиреоз. При раке щитовидной железы наблюдается обратная картина. Данные биопсии решают диагноз. *Люeticкий тиреоидит* встречается редко. Положительная реакция Вассермана и гистологическая картина решают диагноз. *Туберкулезный тиреоидит* хорошо реагирует на лечение стрептомицином и гидразином изоникотиновой кислоты. *Амиллоидоз щитовидной железы* тоже встречается очень редко. Характеризуется выраженной альбуминурией. Нагноительный процесс обнаруживается где-либо в организме. Наблюдается амиллоидоз других органов. Проба с конгоротом является положительной.

При *острых тиреоидитах* больные жалуются на резкую болезненность при глотании. Внезапно увеличившаяся щитовидная железа резко болезненна. У больных очень плохое самочувствие, они лихорадят, нередко их знобит. Отмечается лейкоцитоз. Заболевание чаще встречается в молодом возрасте. Если кожа в передней части шеи красная и до того твердая щитовидная железа становится мягкой и одновременно с этим температура приобретает септический характер, мы обязаны думать о возможности абсцесса. Иногда его следует дифференцировать от *глубоких абсцессов шеи*, не связанных со щитовидной железой. Вид больных создает впечатление септического больного. При пробной пункции хирург может обнаружить возле глубокой фасции шеи гной или мутный экссудат. Обычно имеются следы воспалительного процесса во рту или на шее.

Аденомы околощитовидных желез часто рассматриваются как шейные лимфатические узлы или «латеральные aberrирующие щитовидные железы». Это не что иное как первый метастаз «слегка злокачественной» карциномы щитовидной железы в лимфатический узел шеи. Признаки фиброзно-кистозного остита, частые приступы почечно-каменной болезни и увеличение уровня кальция крови направляют наше внимание на правильный путь.

Если увеличение шейных лимфатических узлов сопровождается лихорадкой типа Пел—Эбштейна, то следует подумать о *лимфогрануломатозе шейных лимфатических узлов*. Эти лимфатические узлы не размягчаются и встречаются в различных местах организма. Пробное иссечение, т. е. патогистологическое исследование решает диагноз. *Туберкулезная лимфома* подвергается творожистому распаду; обнаруживается туберкулезное поражение других органов. Рентгеновский снимок области лимфатического

узла обнаруживает обызвествление. И здесь решающим является гистологическое исследование.

В случае *нейрофибром* можно обнаружить плотные, очень подвижные узелки в других участках кожи, гистологическое исследование определяет их характер.

При *хроническом лейкоемическом лимфаденозе* обнаруживаются увеличенные лимфатические узлы по всему телу. Диагноз можно поставить на основании картины костного мозга и микроскопического исследования.

Плотные узлы в самой щитовидной железе или ее области могут быть *метастазами рака отдаленных органов* (Коуп, 1949). При такой возможности необходимо тщательно искать первичную опухоль в желудке, легких, миндалинах, гортани, глотке, на губах, в кишечном тракте и яичниках.

Из остатков *языкощитовидного протока* может образоваться *киста*, которая, увеличиваясь, может образовать на коже незаживающий, мокнувший свищ. Упругую, слегка флюктуирующую резистентность кисты можно спутать с перерожденной кистoadеномой. Она располагается обычно по срединной линии или чуть влево от нее, поверхностно и, т. к. связана с языком, сопровождает глотательные движения. Кисты со свищем легко инфицируются, и тогда их можно спутать с острыми тиреоидитами. Жидкость, выделяемая через свищ или полученная путем пункции, тягучая, липкая и содержит холестерин.

Жаберная (бронхиальная) киста представляет собой мягкое, флюктуирующее образование, расположенное непосредственно под кожей, за и под углом нижней челюсти. В большинстве случаев она является остатком второй жаберной дуги. В случае медленно растущей, неболезненной, флюктуирующей опухоли, расположенной под углом нижней челюсти, надо думать о возможности бронхиальной кисты. Содержимое кисты обычно более жидкое, чем в случае языкощитовидной кисты. Содержимое кисты иногда опорожняется в сторону глотки.

Зобы основания языка пока представляют собой некоторые диагностические проблемы. Если в своих предпосылках их не упускать из виду, то можно поставить диагноз, основываясь на наличии зоба на основании языка, причем этот зоб имеет полнокровную слизистую оболочку, гладкую или дольчатую поверхность. Зоб, расположенный в самом языке или под ним, может оставаться нераспознанным. Явление чрезвычайно редкое: встречается 1 : 5000—10 000 среди прочих заболеваний щитовидной железы, у женщин бывает чаще. Причина возникновения такого зоба заключается в том, что щитовидная железа не опустилась в свое время с исходного места своего развития на шею. Бывает, что щитовидная железа и опустилась, но из оставшейся зародышевой пластинки образовался зоб основания языка. В предыдущем случае после удаления такого зоба возникает микседема. Может быть, зоб существует уже в момент рождения, но увеличиваться начинает быстро во время пубертатного периода или в любом возрасте. Больные жалуются на одышку, затрудненность дыхания, трудность при глотании, у них отмечается носовая речь, как при перитонзиллярных абсцессах, их мучает частый кашель. Если при таких признаках не обнаруживается зоб при пальпации и даже на рентгене не видно загрудинного зоба, то возникает подозрение на существование зоба на основании языка. Зоб яичника, образовавшийся в яичнике, является большей частью тератомой.

При диагностике опухолей щитовидной железы мы больше всего нуждаемся в помощи хирурга, как при постановке диагноза, так и при лечении. Правильнее, если и пункционную биопсию проводит хирург. В диагностике зоба основания языка необходимо проводить ларингологическое исследование.

Тата и сотрудники (1956) открыли новые возможности в диагностике опухолей щитовидной железы. Им удалось в сыворотке больных, страдающих раком щитовидной железы, обнаружить йодосодержащую субстанцию (компонент X).

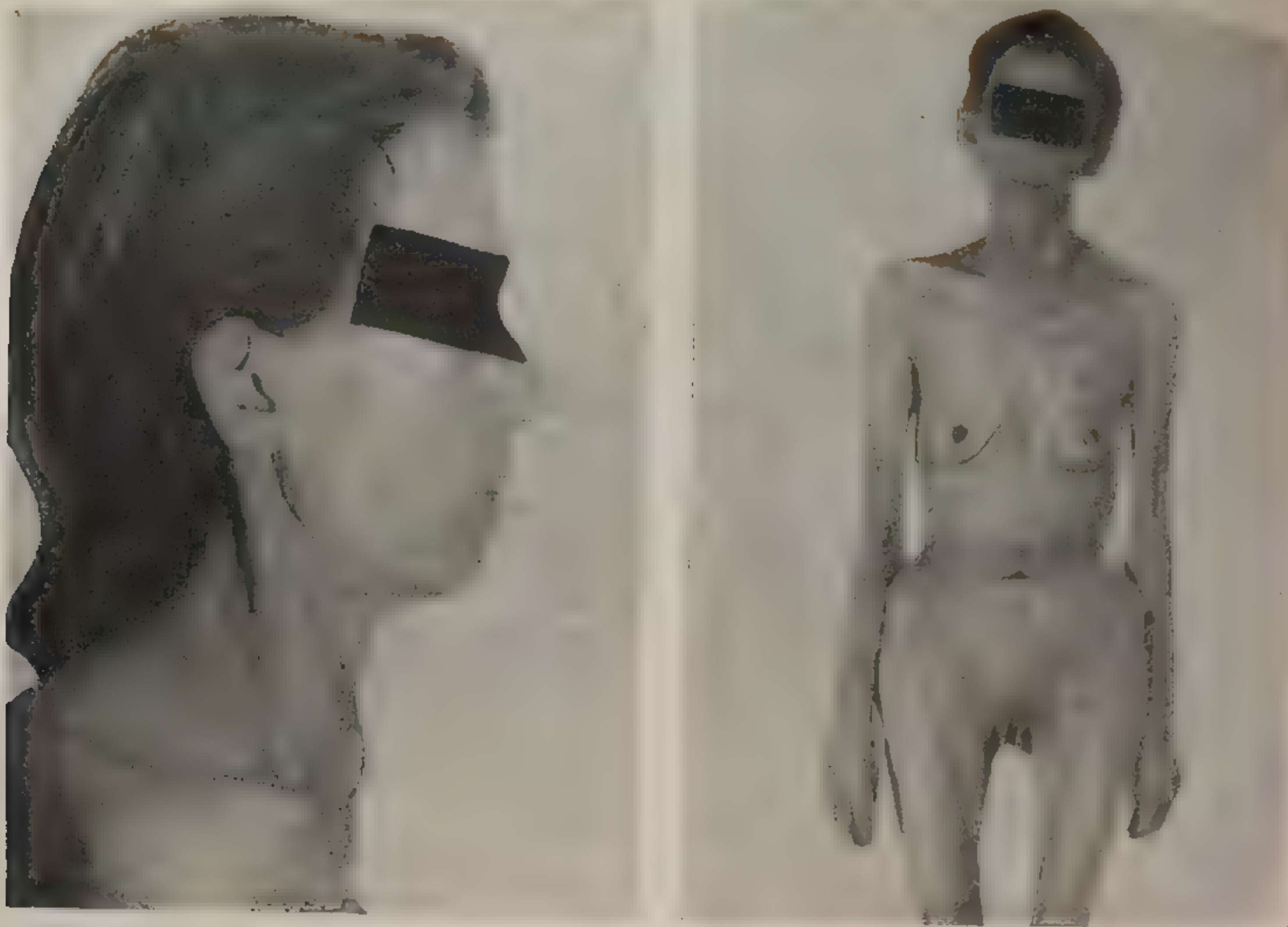


Рис. 110. Аденокарцинома щитовидной железы

ОСТРЫЕ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (Острый тиреоидит)

Различаются *гнойные* и *негнойные* формы. Если острое воспаление возникает в *зобной* щитовидной железе, то мы употребляем термин *струмит*. Большей частью встречается у молодых женщин.

Чаще всего возникает ■ результате инфекций полости рта. Тиреоидит может осложнять скарлатину, ревматическую лихорадку, корь, брюшной тиф и сепсис. Так как носоглотка и щитовидная железа имеют общие региональные лимфатические узлы, предполагают, что ■ определенной части случаев микроорганизмы поступают в щитовидную железу ретроградным путем и таким образом вызывают ее воспаление. Нередко бывает, что неизвестный возбудитель первично поражает щитовидную железу. Заболевание полностью излечивается в течение 2—3 дней, в худшем случае 1—2 недель, не оставляя после себя никакого следа, кроме небольшой плотности щитовидной железы. Иногда, к счастью, это встречается редко, с затиханием острых признаков заболевание приобретает характер медленно прогрессирующего фиброзного тиреоидита (Рупп и сотр., 1954), который с трудом отличается даже на основании гистологической картины от *struma lignosa*.

Больные жалуются на внезапное болезненное набухание шеи и на озноб. Сгибание головы назад и глотание причиняют резкие боли. У больных нет аппетита, их тошнит, кружится голова, иногда они чувствуют пульсирующие боли в ушах и нижней челюсти.

При *осмотре* бросается в глаза вздутие шеи. Кожа над щитовидной железой болезненна на ощупь. Больные лихорадят, у них отмечается лейкоцитоз. Основной обмен, соответственно повышению температуры, повышается. Исследования, проводимые с радиоактивным йодом, показывают, что воспаленная щитовидная железа почти не поглощает йода, т. е. прекращает свою деятельность. То явление, что не развиваются клинические признаки гипотиреоза, объясняется, по-видимому, быстрым выздоровлением.

Диагноз — на основании вышеупомянутых признаков внезапного начала, болезненности при глотании — можно поставить без особых трудностей.

С точки зрения дифференциальной диагностики прежде всего надо иметь в виду шейный лимфаденит, сопутствующий фолликулярному тонзиллиту. Конечно, надо знать, что тонзиллит может осложняться и тиреоидитом.

Злокачественные опухоли щитовидной железы чаще встречаются у людей среднего возраста. Опухоль срастается с окружающими тканями, вызывает различные признаки компрессии тканей и не сопровождается болями.

Острый тиреоидит иногда может нагноиться. Об этом следует вспомнить, если больной тиреоидитом наклоняет голову вперед, уменьшая этим болезненность шеи, если температурная кривая приобретает интермиттирующий характер и возникают затруднения при дыхании. Последнее является признаком отека гортани и может служить показанием для проведения трахеотомии. При пальпации иногда можно обнаружить явление флюктуации в наиболее болезненном месте. Диагноз решается пробной пункцией, которую должен делать хирург.

ХРОНИЧЕСКИЕ СПЕЦИФИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Сифилитическое, туберкулезное поражение и амилоидоз щитовидной железы относятся к этой группе. Все они встречаются очень редко.

Люетическое поражение щитовидной железы возникает обычно во вторичной стадии. Гуммозное поражение щитовидной железы в настоящее время почти не встречается. Диагноз решается на основании положительной реакции связывания комплемента и эффективностью специфического лечения.

Туберкулез щитовидной железы обнаруживается только с помощью биопсии (Хер и сотр., 1941; Классен и сотр., 1945). Всегда можно найти туберкулезное поражение и в других органах. Заболевание может излечиться под влиянием противотуберкулезного лечения.

Если у больного, страдающего в течение длительного времени от нагноительного процесса или кавернозного туберкулеза легких, начинает медленно увеличиваться и уплотняться щитовидная железа, то возникает подозрение относительно амилоидоза щитовидной железы. В моче обнаруживается выраженная альбуминурия, амилоидоз отмечается в других органах. Проба с конгоротом положительна (Валькер, 1942).

ГИПЕРТИРЕОЗЫ

Под этим названием обобщаются все заболевания, при которых в результате увеличения содержания гормона щитовидной железы крови усиливаются все обменные процессы в организме. Гипертиреоз не всегда означает усиленную продукцию гормона. Часть гипертиреозов возникает потому, что щитовидная железа не в состоянии задерживать свой гормон. Уже Шандор Кораньи обратил внимание на то, что повышенная чувствительность тканей в отношении гормона щитовидной железы может послужить причиной возникновения «гипертиреоза».

Гипертиреозы обычно делятся на две большие группы: 1. на базедову болезнь и 2. на болезнь Плуммера, или иначе токсическую аденому. Базедова болезнь в английской литературе большей частью фигурирует как болезнь Грейвса или Пери, а в итальянской литературе она известна как болезнь Флаяни.

Как в советской, так и в английской литературе вместо гипертиреоза пользуются термином тиреотоксикоза. Термин тиреотоксикоза мы оставляем для обозначения тиреотоксического кризиса, который на самом деле является токсическим состоянием.

Отграничение базедовой болезни от токсических аденом с клинической точки зрения имеет основания. Но действительно ли отличаются они друг от друга в отношении патомеханизма, еще остается нерешенным вопросом.

Тиреотропная-тиреоглобулиновая система (рис. 117), построенная по церебропитуитарному типу, имеет пять центров: 1. кора головного мозга, 2. гипоталамус, 3. аденогипофиз, 4. щитовидная железа, 5. периферия. Психическое возбуждение, по всей вероятности, устраняет кортикальное тормозное влияние, направленное на гипоталамус, и тем самым вызывает усиленную продукцию тиреотропного гормона, что, в свою очередь, влечет за собой усиленную секрецию гормона щитовидной железы.

Гипертиреоз однако по своему происхождению может быть гипоталамическим. Гипертиреоз при акромегалии по своему происхождению несомненно является гипофизарным; гипертиреоз при климаксе, по всей вероятности, имеет гипофизарное происхождение. Эти три разновидности гипертиреозов составляют церебропитуитарные формы болезни. *Кавадиас* считает, что токсическая аденома является периферически glandулярной формой гипертиреозов. Все же большинство имеющихся данных говорят за то, что гипертиреозы большей частью происходят от нарушения деятельности щитовидной железы (*Вернер*, 1957). Гипертиреоз больных, страдающих от хромофобных опухолей гипофиза и от болезни Шихена, является клиническим подтверждением этого предположения (*Вернер* и сотр., 1958; *Фаянс*, 1958).

БАЗЕДОВА БОЛЕЗНЬ

(Гипертиреоз; зоб с экзофтальмом; диффузный, гиперпластический, гиперфункционирующий зоб; диффузный токсический зоб)

Средний возраст больных 37 лет, но заболевание может встречаться в любом возрасте. Случай базедовой болезни наблюдали у двухлетнего ребенка (*Шварц*, 1945). Чаще встречается во время пубертатного периода и во время климакса женщин; средняя величина этих двух возрастов дает средний возраст заболевших. У женщин встречается гораздо чаще, чем у мужчин. Соотношение 4:1. В районах эндемического зоба, где гипертиреоз встречается чаще, изменяется и данное соотношение и по данным отдельных статистик равняется 4:3.

Как уже было сказано, в основе заболевания лежит то, что кровью к тканям доставляется больше гормона щитовидной железы, чем в норме. Усиленная продукция гормона щитовидной железы и повышенный подвоз его в кровь являются — по современному представлению — результатом усиленной продукции тиреотропного гормона в аденогипофизе. Принимая это во внимание, можно было бы сказать, что гипертиреоз является частичным гиперпитуитаризмом. Имеются, однако, экспериментальные данные, противоречащие общепринятому взгляду. Так, работы *Вернера* и сотрудников (1952), проведенные с применением радиоактивного йода, говорят в пользу того, что гипертиреоз возникает не с помощью передней доли гипофиза.

Уровень гормона щитовидной железы крови (уровень йода в белковом соединении) является адекватным раздражителем секреции тиреотропного гормона. Этот уровень не представляет собой строго установленных показателей. Уровень йода в белковом соединении равняется при нормальных условиях 4—8 $\gamma\%$. Нормальное течение обменных процессов может обеспечивать данный уровень только при физиологических условиях. Мышечное напряжение, холод, возбужденное состояние, беременность требуют уси-

ния окислительных процессов, т. е. усиленной продукции гормона щитовидной железы.

Гиперфункциональное состояние щитовидной железы характеризуется усиленным поглощением йода и присоединением его к молекуле тирозина. Второй характерной чертой является то, что синтезированный тироксин мобилизуется из коллоида с помощью протеолитического фермента под влиянием тиреотропного гормона. Третьей особенностью является то обстоятельство, что щитовидная железа сильнее инактивирует тиреотропный гормон *in vitro*, чем в норме (Мейер и сотр., 1933). Мы не располагаем еще экспериментальными данными, подтверждающими, что упомянутое свойство гиперфункционирующей щитовидной железы имело бы место и в организме. То, что организм при гипертиреозе, несмотря на повышенный уровень гормона щитовидной железы, не выделяет активного тиреотропного гормона, по-видимому, объясняется тем, что тиреотропный гормон инактивируется по мере выполнения своей функции (Феллингер, 1936; Херц и сотр., 1936; Раусон и сотр., 1938; Джонс, 1939; Коллин, 1940; Соффер и сотр., 1947; Де Робертис, 1948). Инактивирование является результатом окислительно-восстановительного процесса. Это подтверждается тем, что инактивный тиреотропный гормон активируется под влиянием восстанавливающих веществ.

Чем вызывается реакция тиреотропной-тиреоглобулиновой системы? Об авторегуляторном механизме уровня йода крови нам кое-что уже известно. В отношении этиологических факторов мы все еще блуждаем в потемках. Роль психических факторов в этиологии гипертиреозов давно известна («*nervöser Vollbasedow*»). Мы не думаем, что психическая травма дает только толчок для развития уже существующего «субклинического» гипертиреоза. Наследственность несомненно играет роль этиологического фактора. Как психическая травма, так и различные инфекционные заболевания могут дать толчок к развитию гипертиреоза только при определенной наклонности к этому заболеванию. Этот взгляд подтверждается результатами патогистологического исследования, проведенного на большом материале Фаркашем, Дьулаи и Санто (1956).

Майленграхт (1949) и Иверсен (1948), подробно изучив литературу эпидемий гипертиреозов, тщательно разработали «эпидемию гипертиреоза» 1941—1945 годов в Дании. Майленграхт дает критическую оценку всевозможным причинам эпидемии гипертиреоза в Дании, предполагая, что эти «эпидемии тиреотоксикозов» могут быть вызваны каким-нибудь специфическим возбудителем.



Рис. 111. Базедова болезнь

Гипертиреоз чаще всего начинается незаметно, и больные часто не могут точно установить начало заболевания. Это особенно касается более легких форм заболевания. «Классическая» форма базедовой болезни, «Shreck-Base-dow», как иногда называют в немецкой литературе, или «nervöser Vollbase-dow» обычно начинается внезапно: буквально в течение нескольких часов.

На что жалуются больные гипертиреозом? Центральное место занимают сердечные жалобы: без всякого напряжения, даже после незначительного волнения возникает сердцебиение. Сердцебиение чувствуется больными не как учащенное биение, а как сильные, мучительные сердечные сокращения. Одной из наиболее ранних жалоб является сильная слабость. Женщины особенно рано замечают трудность «вставания на стул» во время домашней уборки (*«слабость четырехглавой мышцы»*). Больные часто жалуются на раздражительность и беспокойство. «Я не могу спокойно сидеть на одном месте, а если сижу, то не знаю, что мне делать со своими руками» — это является типичной жалобой больных. Больные часто плачут. Тепло плохо переносится больными. Дрожание рук мешает им выполнять привычную работу. Потение ладоней смущает и так все очень чувствительно переживающих больных. Больные часто жалуются на беспокойный, чуткий сон с кошмарными сновидениями; на падение способности концентрировать свое внимание на чем-либо, жалуются на снижение работоспособности и на очень сильную усталость. Облысение и раннее поседение волос только усугубляют депрессивное состояние больных. Пучеглазие и утолщение шеи раньше всех замечается близкими больных, и их озабоченность не улучшает психического состояния этих больных. Характерной жалобой больных является похудание, несмотря на повышение аппетита. В умеренных случаях повышенное снабжение организма калориями может уравновешивать усиленные процессы сгорания в организме и даже преобладать над ними, что приблизительно в 4% случаев сопровождается прибавлением в весе. При виде «толстого больного базедовой болезнью» следует подумать о гипоталамическом повреждении, но нельзя упускать из виду и упомянутую выше возможность. Частые поносы должны оцениваться как серьезные жалобы со стороны больных. Нередко бывают жалобы относительно нарушений менструального цикла и понижения либидо.

Физикальное обследование. Диагноз гипертиреоза можно поставить — в выраженных формах болезни — при простом осмотре. Глаза и окружность глаз больных выдают заболевание. Выражение лица у больных представляет собой характерную смесь живости и оцепенения; лицо обнаруживает живую мимику и одновременно с этим маскообразный взгляд. Есть что-то общее в выражении лица у больных паркинсонизмом и базедовой болезнью, с той разницей, что у последних никогда нет полного отсутствия мимики, в отличие от больных паркинсонизмом. «Испуганный» взгляд является очень характерным для базедовой болезни (рис. 111 и 114).

Для глаз больных характерны два признака: их сильный блеск, что связано отчасти с усиленным слезотечением и отчасти с набуханием соединительной ткани, и экзофтальм. Патогенез экзофтальма будет подробно изложен в главе, посвященной вопросу злокачественного экзофтальма. Здесь мы только отметим, что экзофтальм не обязательно должен соответствовать выраженности гипертиреоза: при тяжелой форме базедовой болезни может наблюдаться слабовыраженный экзофтальм, но он может быть и сильно выражен. Если вообще существует соотношение между наличием экзофтальма

и функцией щитовидной железы, то оно скорее обратное. Экзофтальм считается одним из основных признаков базедовой болезни; его можно найти у 75% больных («мерзебургская триада»: зоб, экзофтальм и тахикардия), но следует знать, что не всегда является экзофтальмом то, что напоминает его. Подлинный экзофтальм представляет собой выпячивание глазного яблока. Глазная щель у больных базедовой болезнью из-за спазма мышцы-поднимателя века остается широко раскрытой, что — помимо испуганного взгляда — создает впечатление экзофтальма. Такой «псевдоэкзофтальм» может полностью исчезнуть после соответствующего терапевтического или хирургического лечения. Настоящий экзофтальм почти никогда не исчезает даже после хирургического лечения, а наоборот, в большинстве случаев усиливается (Соли, 1942). О наличии экзофтальма у больного можно говорить лишь в том случае, если с помощью экзофтальмометра Гертеля или аппарата другого типа будет установлено, что глазное яблоко по отношению к краям глазницы выступает вперед. Экзофтальм при базедовой болезни не всегда бывает двусторонним, в 10—15% случаев он односторонний (рис. 112). В случаях двустороннего экзофтальма на одной стороне он всегда более сильно выражен.

Повышение тонуса мышцы-поднимателя века, иннервированной глазодвигательным нервом, является причиной того, что при движении глазного яблока вниз верхнее веко следует за ним с опозданием, и таким образом между верхним веком и краем роговицы видна склера в виде белой полоски. Этот признак является наиболее известным и важным симптомом базедовой болезни, носящим название *симптома Грефе* (отставания век). Этот признак имеется вне зависимости от существования экзофтальма, так, например, при опухолях глазницы, сопровождающихся экзофтальмом, этот симптом отсутствует.

Симптом Дальримпля (рис. 13) тоже связан со спазмом мускулатуры века. При этом симптоме отмечается расширение глазной щели и склера видна в виде круговой белой полоски вокруг радужной оболочки (*лагофтальм*).

Симптом Кохера ошибочно называется «обратным симптомом Грефе». Этот симптом выявляется следующим образом: больной фиксирует глазом наш указательный палец, который движется вверх и вниз. При движении пальца вверх у некоторых больных гипертиреозом можно наблюдать короткое, толчкообразное движение верхнего века по направлению вверх, предшествующее движению глазного яблока (этот симптом, по сути дела, отражает офтальмоплегию).

Симптом Джозфроя: при движении глазного яблока вверх отсутствует сморщивание лба.

Симптом Брауна: отсутствует сужение глазной щели при смехе.

Симптом Мёбиуса: нарушение конвергенции вследствие пареза *m. rectus internus*. Больного просят следить глазом за движением нашего указательного пальца. Нарушение конвергенции обнаруживается отклонением одного из глазных яблок в боковом направлении.

Симптом Яффе: невозможность сморщивания лба.

Симптом Штелвага: редкое мигание век. Встречается у 53% больных гипертиреозом. В норме человек производит от 3 до 10 мигательных движений в минуту. У больных гипертиреозом нередко совсем не наблюдается мигания в течение минуты, а если и наблюдается, то нет полного закрытия глазной щели.



Рис. 112. Односторонний экзофтальм

Симптом Джиффорда: верхнее веко с трудом выворачивается.

Симптом Уилдера: если глазное яблоко, находящееся в состоянии крайнего отведения, начинает двигаться в сторону состояния приведения, то наступает остановка глазного яблока вследствие спазма или его подергивания. Мелкий тремор закрытых век называется *симптомом Розенбаха*.

Симптом Йеллинека: пигментация век.

Имеется еще один признак, не получивший названия по автору, но являющийся наиболее ранним и часто встречающимся симптомом: *отек верхнего века*.

Часть перечисленных глазных симптомов связана с повышением тонуса мускулатуры верхнего века, иннервированной глазодвигательным нервом. Другая часть симптомов связана с глубоким нарушением координации наружных глазных мышц. Причина этого нарушения кроется не в периферических нервах, а в области ядра глазодвигательного нерва и отчасти в промежуточном мозгу и таламусе. Такое положение подтверждается наблюдением

Грефе, доказывающим, что симптом Грефе исчезает под влиянием действия морфия.

Другим важным признаком при осмотре является наличие зоба. Экзофтальм является наиболее наглядным признаком, и в то же время наиболее часто встречающимся среди признаков, не относящихся к числу первичных признаков базедовой болезни. *Без наличия зоба нет базедовой болезни*. Зоб существует даже тогда, когда мы его не пальпируем. На короткой шее при напряженной мускулатуре иногда не пальпируется даже сравнительно большой зоб.

Часто можно убедиться в том, что едва пальпируемый зоб на операции оказывается большим. При пальпации нас вводит в заблуждение еще то, что в нелеченных случаях щитовидная железа является мягкой и губчатой при ощупывании. Величина зоба больше всего зависит от кровоснабжения и кровонаполнения щитовидной железы и меньше зависит от изменений, наступающих в паренхиме самой железы. Данное высказывание получает подтверждение в том известном факте, что величина зоба при базедовой болезни может измениться в течение нескольких часов: при волнении увеличивается и под влиянием лечения препаратами йода уменьшается и одновременно уплотняется, приобретает зернистый характер. Так как правая доля щитовидной железы в норме больше, чем левая, то, естественно, увеличение правой доли при зобе щитовидной железы заметно лучше. Зоб подлежит не только

осмотру, его надо пальпировать и выслушивать. При базедовой болезни над областью зоба систолический шум иногда ощущается пальпаторно и выслушивается продольный, дующий, переходящий в диастолу систолический шум. Надо уметь отличить этот шум от короткого систолического шума, выслушиваемого над сонной артерией. Зоб мягкой консистенции редко причиняет симптомы компрессии.

При осмотре отмечается *исчезновение подкожной жировой клетчатки*. Рост тела превышает норму в тех случаях, когда заболевание началось еще до закрытия эпифизарных хрящей. Конечности тонки не только от исчезновения подкожной жировой клетчатки, но и из-за атрофии мышц.

Обнаруживаются характерные изменения кожи. Коричневая пигментация располагается не только вокруг глаз (что наряду с блестящими глазами придает своеобразную особенность женскому лицу, которой косметическими средствами охотно подражают и здоровые женщины), но и по всему телу за исключением слизистых оболочек. Кожа приобретает красноватый оттенок, она теплая и влажная на ощупь. Волосы на лобке и в подмышечной впадине редеют у обоих полов (Уильямс, 1947). Часто эти больные начинают рано лысеть. Ногти обычно ломкие, выпуклые и подточенные. Нередко можно обнаружить увеличение лимфатических узлов.

Среди симптомов гипертиреоза наиболее важными являются симптомы со стороны *кровообращения*. Уже Мёбиус (1886) высказал мнение о том, что больные базедовой болезнью «страдают сердцем и умирают от сердца». *Своеобразное выражение лица сразу бросается в глаза, и в этот момент мы как бы рефлекторно начинаем прощупывать щитовидную железу и после этого исследуем пульс больного*. Высказывание Шарко, что без тахикардии нет базедовой болезни, считается правильным и в настоящее время. Как редчайшее исключение очень редко встречается синусовая брадикардия. Сердце работает не только учащенно (90—110 ударов в минуту), но сила отдельных сокращений возрастает, что ощущается в виде приподнимающего сердечного толчка. Границы сердца уже рано увеличиваются влево. Позже, соответственно имеющейся сердечной недостаточности, границы увеличиваются в обе стороны, но главным образом влево. Над верхушкой сердца нередко выслушивается дующий систолический шум. В области выслушивания легочной артерии иногда прослушивается грубый, скребущий систолический шум. В области верхушки сердца, соответственно приподнимающему характеру верхушечного толчка, выслушивается хлопающий первый тон. Рано возникает мерцание предсердий, которое с улучшением состояния может полностью исчезнуть даже после длительного существования. Минутный объем сердца увеличивается в силу усиленной и учащенной его работы, тем самым сердце может обеспечивать кислородную потребность тканей в течение длительного времени. Ускоряется кровообращение, что облегчается расширением периферических сосудов. Увеличение минутного объема повышает систолическое давление, в то время как расширение капилляров позволяет быстрый отток крови во время диастолы. В результате этого диастолическое давление может настолько понижаться, что возникает *pulsus sonans*. Базедова болезнь характеризуется большой разницей между систолическим и диастолическим давлением (большим «пульсовым давлением» или «амплитудой пульса»). Большая амплитуда пульса до известной степени пропорциональна величине основного обмена. Увеличение ударного и минутного объемов сердца — вместе с ускоренным оттоком крови в направлении периферии во время диас-

толы создает известное сходство гемодинамики при базедовой болезни с гемодинамикой при недостаточности клапанов аорты, т. е. у больных базедовой болезнью тоже наблюдается «*pulsus celer et altus*» сонной и плечевой артерий. Скачущий пульс над лучевой артерией отмечается лишь в том случае, если больной одновременно с гипертиреозом страдает еще и гипертонией. Повышение систолического давления у молодых было отмечено *Баратом* (1929).

Учащение сердцебиения находится в определенном соотношении с тяжестью заболевания. Для этой тахикардии характерно то, что она не исчезает и во время сна. Этот признак позволяет отличить тахикардию при базедовой болезни от нервной тахикардии. Другой особенностью данной тахикардии является ее слабая реакция на лечение дигиталисом.

Возникновение абсолютной аритмии зависит от тяжести и продолжительности заболевания и от возраста больных (старше 30 лет бывает чаще), а иногда она находится в прямой зависимости от наличия ревматического заболевания в анамнезе больных. Абсолютная аритмия встречается у 9%, а при данных, указывающих на больных базедовой болезнью, перенесение ревматизма — у 60% больных.

При рентгенологическом исследовании обнаруживается шарообразное сердце с выбуханием дуги легочной артерии (по мнению некоторых авторов, сердце принимает окорокообразную форму). Если увеличение сердца достигает больших размеров, то обнаруживается застойное увеличение корней легких. В ранних случаях четко вырисовываются усиленные сердечные сокращения и пульсация аорты.

В период роста организма длинные трубчатые кости растут быстрее и эпифизарные фуги закрываются раньше. Четырехлетний ребенок, страдающий базедовой болезнью (наблюдение *Шлезингера* и его сотрудников, 1951), по развитию костного скелета обгонял своих сверстников на 2 года. Нередко наблюдается остеопороз позвонков. Большой интерес вызывают данные *Фоллиса* (1953). Автор провел патогистологическую разработку изменений позвонков двадцати лиц, умерших от активного гипертиреоза, и во всех случаях обнаружил тяжелые дегенеративные изменения, в отдельных случаях — с остеомаляцией и остеопорозом.

Со стороны кишечного тракта на рентгене можно обнаружить усиление тонуса и перистальтики кишок (*Дейч*, 1953; *Браун* и сотр., 1941).

Электрокардиограмма не обнаруживает ничего характерного. Часто отмечается наличие высоких, заостренных зубцов Р и Т. Вообще встречаются самые разнообразные изменения ЭКГ, соответствующие актуальному состоянию сердца. Часто наблюдается мерцание предсердий. В случае беспричинной на вид пароксизмальной тахикардии нужно искать признаки гипертиреоза. Характерным является то, что частота пульса не изменяется после обычных доз дигиталиса, не увеличивается расстояние Р—Q, но депрессия линии S—T остается выраженной.

На *электроэнцефалограмме* обнаруживается учащение альфа-ритма (*Росс* и сотр., 1939).

Повышение температуры тела наблюдается часто, но по мере выздоровления исчезает. Так как одной из причин повышения температуры тела является ускорение кровотока, то разница в температуре, измеренной в подмышечной впадине и в кишечнике, будет меньше, чем в норме. То обстоятельство, что под влиянием пиридоина температура не уменьшается, указывает на участие центральных факторов.

Сексуальная функция больных в начале болезни может усиливаться. У женщин рано наступают олиго- и потом аменоррея. Нередко отмечаются выкидыши. Либи́до скоро прекращается, и женщины становятся стерильными. У мужчин рано наступает импотенция.

В основе гипертиреотической психики лежит чрезмерно повышенный обмен коры головного мозга. Больные проявляют живость ума, быстрые ассоциации и быстроту в действиях. Моторные реакции этих больных характеризуются быстротой, говорят они скороговоркой. Они раздражительны, склонны к депрессии, а также к эмоциональным вспышкам. Они страдают от различного рода фобий, в результате чего живут в постоянном стеснении, в повышенном напряжении. Некоторые сильно страдают от бессонницы. При тяжелых формах базедовой болезни нередко наблюдаются в более умеренных случаях психозы с зрительными и слуховыми галлюцинациями и при более тяжелой степени психоза — в маниакально-депрессивной форме, реже — шизофрении. Больные базедовой болезнью страдают не только от сердечной, но и от умственной недостаточности.

Среди симптомов со стороны нервной системы выделяется тремор. Мелкий тремор (по типу Мари) является не только объективным, но и субъективным симптомом, поскольку больные часто высказывают жалобы по поводу «внутреннего тремора». Частота тремора по типу Мари или иначе осцилляционного тремора равняется 8—10 в секунду. Тремор при дрожательном параличе более груб по своим колебаниям и приблизительно наполовину реже. При базедовой болезни дрожит каждый отдельный палец не так, как при алкогольном «синхронном» треморе. Двигательное беспокойство больного гипертиреозом (тремор) указывает на нарушения со стороны полосатого тела, в то время как скудность движений — на расстройство палладия. Иногда наблюдаются изолированные парезы лицевого, подъязычного и тройничного нервов.

Реактивность больных характеризуется особой смесью астении и двигательного беспокойства. Они плохо переносят физическую нагрузку, заботы повседневной жизни, а также потрясения. Обнаруживают повышенную чувствительность в отношении электрического тока. Дышат поверхностно, учащенно, что является следствием не только адинамии дыхательных мышц, но и нарушением иннервации.

Лабораторные данные. Изменения минерального обмена получают следующее отражение при анализе мочи: суточное выделение йода повышается до 40—1000 γ (Паппел и сотр., 1936; Куртис и сотр., 1937; Паппел и сотр., 1938). Сильно увеличивается выделение кальция (Людерс, 1919; Палмер и сотр., 1927; Ауб и сотр., 1929; Хантер, 1930; Бауэр и сотр., 1941; Робертсон, 1942; Кинселл и сотр., 1944) и фосфора (Ауб и сотр., 1929; Бауэр и сотр., 1941; Робертсон, 1942). Иногда усиливается выделение калия и хлора. Усиление процессов белкового обмена находит свое отражение в повышенном выделении азота (Шорр и сотр., 1933; Уилкинс и сотр., 1946) и креатина (Палмер, 1927; Кеплер и сотр., 1931; Торн, 1936; Тирни и сотр., 1943; Уилкинс и сотр., 1946). Выделение креатинина либо остается нормальным, либо понижается (Шаффер, 1908; Хедрих, 1931; Торн, 1936; Тирни и сотр., 1943; Уилкинс и сотр., 1946). В моче нередко обнаруживается сахар. Понижается выделение диастазы (МэкДоналд, 1937). Уробилиногенурия отражает повреждение печени, встречающееся часто при данном заболевании.

Увеличивается содержание общего йода и йода в белковом соединении крови (Фейл и сотр., 1925; Доддс и сотр., 1932; Куртис и сотр., 1933; Паппел

и сотр., 1936; Перкин и сотр., 1940; Тёрнер и сотр., 1940; Салтер и сотр., 1941; Ман и сотр., 1942; Ловенштейн и сотр., 1944, 1945; Куртис и сотр., 1945; Винклер и сотр., 1946; Раппорт и сотр., 1950). Уровень йода в белковом соединении совпадает с данными синтеза тироксина (МэкАдамс и сотр., 1952). Уровень йода в белковом соединении крови, превышающий 8 $\gamma\%$, говорит в пользу гипертиреоза. Если больным, страдающим гипертиреозом, дать тиреотропный гормон, то — в отличие от здоровых — у них повышается уровень трийодтирозина (Хидрвитц и сотр., 1957). В отношении оценки данных исследований, проведенных с радиоактивным йодом, мы укажем на соответствующую главу.

Содержание белков крови может быть нормальным или в результате распада белка пониженным (Браун и сотр., 1938; Ман и сотр., 1940; Люис и сотр., 1944). Повышается уровень глобулинов, особенно это касается фракции гамма-глобулинов, уровень фибриногенов крови может повышаться. Хоффманн—Креднер (1957) предлагают определять использование емкости белка, умеющего связывать гормон щитовидной железы (интер-альфа-глобулин) в диагностике гипертиреозов, особенно у больных после операции удаления щитовидной железы. Фёльдеш и сотрудники (1958) доказали, что уровень йода, связанного с белками, ускоренно понижается после нагрузки тироксином у больных с гипертиреозом.

Уровень сахара крови иногда может повышаться и сопровождаться гликозурией. Понижается содержание амилазы в сыворотке.

Понижается уровень холестерина и общего липоида крови. Уровень холестерина и нейтральных жиров сыворотки не совпадает. Последний при гипертиреозе остается нормальным (Бинг и сотр., 1925; Бойд и сотр., 1939; Ман и сотр., 1940; Петерс и сотр., 1943).

При далеко зашедших случаях гипертиреоза уровень билирубина сыворотки может повышаться (Юменс и сотр., 1926; Маддок и сотр., 1937).

Сахарная кривая при пероральной нагрузке декстрозой обычно высокая («в виде церковной башни») или высокая и протрагированная (диабетовидная) (Жамней и сотр., 1918; Любберс, 1919, Реган и сотр., 1940). Повышается сахарная кривая и при пероральной нагрузке галактозой (Альтхаузен и сотр., 1940; Лихтман, 1941; ПэкЛагган, 1941; Розенкранц и сотр., 1942; Барнес и сотр., 1943; Стенстем, 1946). Была отмечена резистентность к инсулину (Гриффитс, 1939).

Изучение крови после нагрузки йодом в настоящее время не проводится. Эта проба основана на том, что у гипертиреотиков йод, введенный в организм, быстро исчезает из крови и кривая йода идет более плоско, чем у здоровых (Уатсон, 1936, 1938).

Организм при гипертиреозе задерживает в себе в среднем 58% введенного креатина (Кеплер и сотр., 1931; Торн, 1936; Совал и сотр., 1938; Торн и сотр., 1946).

Нарушается выделение бромсульфалеина (Юменс и сотр., 1926) и синтез гиппуровой кислоты (Бартелс, 1938; Хайнс и сотр., 1941) вследствие расстройства печеночной функции.

Основной обмен, если не считать единичные данные, усилен (Юутби, 1921). Величина основного обмена при гипертиреозах больше чем +15%. По Харксталу и сотрудникам (1953), основной обмен у 62% больных превышал +50%. То обстоятельство, что нормативы основного обмена составляют довольно широкий диапазон (от — 10 до +15%) и что само понятие основного

обмена уже включает в себя сочетание многих участвующих в нем факторов, вызывает у некоторых врачей сомнения в отношении определения основного обмена. Несомненно, что физическая нагрузка, волнение, пищеварение, повышение температуры, менструация и прочее повышают показатель основного обмена. Устранение психического фактора удастся очень трудно, но можно добиться такого эффекта при помощи барбитуралового наркоза (*Бартелс*, 1949; *Раппорт* и сотр., 1951; *Комор* и *Гараш*, 1955). Для этой цели годятся и препараты хлорпромазина (*Комор* и сотр., 1956). Таким путем можно отличить гиперметаболизм на нервной почве от повышения основного обмена при гипертиреозах. Бывают, конечно, грубые методические ошибки, затрудняющие правильную оценку, но все это не может дать повод игнорировать диагностическую ценность определения основного обмена. При соблюдении известных правил можно избежать ошибки. Необходимо повторно проводить исследование и принимать во внимание не среднюю, а наиболее низкую величину, полученную при определении. Ненадежные данные получаются у людей с неправильным телосложением. В отношении данных определения основного обмена мы должны придерживаться той же точки зрения, что и в отношении других данных лабораторных исследований, а именно: их надо оценивать, сопоставляя с клинической картиной. Сравнение данных повторно проведенных определений гораздо важнее, чем абсолютная величина одного определения. Огромное преимущество определения основного обмена по сравнению с другими методами исследования заключается в том, что оно точно отражает клиническую картину.

Различные показатели, полученные путем вычисления на основании данных частоты и амплитуды пульса, идут параллельно данным определения основного обмена. Показатели Гейла и Рида при условии, что подсчет пульса и измерение кровяного давления проводились при базальных обстоятельствах, не могут однако вытеснить определение основного обмена из клинической практики.

В отношении *картины крови* в литературе встречаются самые разнообразные данные (*Херц* и сотр., 1932; *МэкКюллаг* и сотр., 1932), указывающие на отсутствие характерной картины крови при гипертиреозах. *Картина крови по типу Кохера* характеризуется лейкопенией (*Рот*, 1910) в сопровождении относительного или абсолютного лимфоцитоза (*Менкин*, 1928). Такая картина крови встречается редко, чаще всего наблюдается нормальная картина белой крови. Картина костного мозга обнаруживает миелоидную гиперплазию (*Джонс*, 1940). Хирурги утверждают, что кровь у больных гипертиреозом свертывается труднее.

Исследование концентрации *тиреотропного гормона мочи* может дать нам ценные данные в отношении диагноза: активная форма тиреотропного гормона либо совсем не выделяется с мочой, либо выделяется в уменьшенном количестве при базедовой болезни, в то время как содержание инактивного тиреотропного гормона мочи увеличивается (*Феллингер*, 1936; *Херц* и сотр., 1936; *Джонс*, 1939; *Коллип*, 1940; *ДеРобретис*, 1948). *Адамс* (1956) обнаружил у больных тиреотоксикозом наличие тиреотропного гормона, отличающегося от нормального.

Имеются не совсем надежные данные в отношении выделения 17-кетостероидов. В литературе можно встретиться с указаниями на нормальную или пониженную секрецию 17-кетостероидов (*Бауманн* и сотр., 1940; *Фрейзер* и сотр., 1941; *Энгиштром* и сотр., 1944; *Веннинг* и сотр., 1947; *Эскамила*, 1949).

Выше уже было сказано об исследованиях, проведенных при помощи применения радиоактивного йода. Здесь укажем только на работы Вернера (1952, 1957): ему не удалось добиться торможения поглощения радиоактивного йода в гиперфункционирующей щитовидной железе у больных гипертиреозом после дачи гормона щитовидной железы. Данная проба указывает на полное разрушение нормального «feed-back» механизма и дает возможность применения в диагностике гипертиреозов.

Консилиум специалистов. Чаще всего нам требуется помощь офтальмолога. Объективная диагностика экзофтальма требует специальных исследований (экзофтальмометра). Диагноз характера более тонких нарушений наружных мышц глаза требует офтальмологического и отчасти неврологического осмотра. Помощь хирурга необходима в тех случаях, если возникает подозрение относительно злокачественности или наличия зоба основания языка.

Имеются многочисленные формы гипертиреозов, где нельзя найти всех классических признаков болезни или они проявляются в стертой форме. Эти стертые формы гипертиреозов (*forme fruste*) или — как они называются в английской литературе — «*apatheticus hyperthyreosis*» хотя и бывают у молодых, но это главным образом болезнь женщин преклонного возраста. Экзофтальм едва выражен, и отсутствуют остальные т. н. глазные признаки. Больные создают впечатление скорее спокойных, нежели возбужденных людей. Зоб почти не пальпируется. Пульс частый, основной обмен повышен.

Гипертиреоз сильно загружает кровообращение и, особенно в случаях уже больного сердца, приводит к возникновению сердечной недостаточности. У этих больных признаки сердечной недостаточности, почти целиком заполняющие клиническую картину, могут заслонять основное заболевание — гипертиреоз. Выделить эти случаи под названием «тиреокардиального заболевания» в отдельную группу не имеет основания. Можно их рассматривать как стертые формы болезни или как поздние стадии гипертиреоза, но нецелесообразно выделять их отдельно.

Врачи, с целью снижения веса больного, назначают помимо малокалорийной диеты препараты щитовидной железы. Длительное применение этих препаратов должно контролироваться врачом. Нередко больные сами по собственной инициативе возобновляют раз уже начатое применение этих препаратов, сами дозируют их, и все это из косметических соображений. Нередко результатом такого применения препаратов является *лекарственный или искусственный гипертиреоз* (*hyperthyreosis factitia*). В этих случаях нам помогает анамнез.

В другой, сравнительно небольшой части случаев признаки гипертиреоза не подвергаются обратному развитию после прекращения приема препаратов щитовидной железы, указывая на то, что искусственное введение гормона щитовидной железы, если вначале и тормозит деятельность щитовидной железы, в конечном итоге все же вызывает тиреотропную гиперфункцию и тем самым активную и диффузную гиперплазию щитовидной железы.

С клинической картиной *йодного базедовизма* (*struma basedowificata*) можно встретиться главным образом в районах эндемического зоба. Бесконтрольное проведение лечения или профилактики йодом создают основу для возникновения данного заболевания. Йодный базедовизм по клинической картине не отличается от настоящей базедовой болезни. Применение йода для лечения ювенильных зобов требует тщательного контроля.

*



Рис. 113. Токсическая аденома

Выше мы говорили вообще о гипертиреозах вне зависимости от причин, приводящих к возникновению клинической картины гипертиреоза: связана ли она с диффузным гиперпластическим зобом, узловатым зобом или активной аденомой щитовидной железы, содержащей один узел. Патогенез этих заболеваний в настоящее время представляется общим.

Солитарный гиперфункционирующий зоб щитовидной железы или токсическая аденома (болезнь Пюммера) все же настолько отличается от клинической картины базедовой болезни прогнозом и тактикой лечебного подхода, что уместно указать на те главнейшие отличительные признаки, которые лежат в основе дифференцирования токсических аденом от базедовой болезни (рис. 113).

Отличия по данным анамнеза: в анамнезе больных токсической аденомой не встречаются психические этиологические факторы. В основе заболевания лежит медленно развивающийся (в среднем 15 лет) узел (аденома) щитовидной железы, к которому как бы незаметно присоединяются симптомы (обычно умеренные) гипертиреоза. Токсическая аденома только по своему названию является более тяжелым заболеванием, чем базедова болезнь; на самом деле базедова болезнь является более тяжелым страданием. Так как аденома развивается иногда десятилетиями, то клинические симптомы забо-

левания появляются обычно в возрасте 40 лет. Больные до развития гипертиреоза остаются спокойными, с «тихим характером», вопреки возбужденности поведения больных базедовой болезнью. Может быть именно поэтому окружающим бросается в глаза изменение психического поведения больных токсической аденомой, несмотря на медленное развитие самого заболевания. До того флегматичный больной вдруг становится возбужденным. Но эти больные никогда не возбуждены в такой степени, как больные базедовой болезнью. Больные токсической аденомой часто страдают отсутствием аппетита и запорами и меньше страдают от вазомоторных расстройств и адинамии, чем больные базедовой болезнью.

В данных *физического обследования* тоже имеются существенные различия между двумя заболеваниями. У больных токсической аденомой не наблюдается испуганного выражения лица, у них нет экзофтальма и обычно отсутствуют т. н. глазные признаки. Тремор у них более грубый, он больше напоминает старческий тремор. Зоб у них несимметричный. Они часто страдают гипертонией, причем их гипертония носит характер т. н. эластичной гипертонии. Признаки сердечной недостаточности развиваются поздно, и они не тяжелы. Больные хорошо реагируют на лечение препаратами дигиталиса. Тахикардия их уменьшается в состоянии покоя.

ТИРЕОТОКСИЧЕСКИЙ КРИЗИС

О тиреотоксическом кризисе мы говорим тогда (*МэкАртур* и сотр., 1947), когда симптомы гипертиреоза вдруг обостряются или если гипертиреоз путем более медленного усиления процессов обмена достигает стадии максимального усиления этих процессов. В первом случае мы говорим об остром, во втором — об апатетическом кризисе. Иногда тиреотоксический кризис является первым симптомом гипертиреоза.

Точная *причина* возникновения кризиса нам неизвестна. До введения йодной подготовки тиреотоксический кризис часто возникал после удаления щитовидной железы. Кризис наступал через 5—6 часов после операции и в 2/3 всех случаев имел смертельный исход. При соответствующей подготовке больных к операции редко наблюдается возникновение кризиса после удаления щитовидной железы. Психические переживания, физическое перенапряжение и инфекции могут играть роль вызывающего фактора. У больных базедовой болезнью, если они находятся в неудовлетворительном состоянии, легко может возникнуть кризис и после любой другой операции (например, аппендэктомия, удаление зуба).

В *патогенезе*, по всей вероятности, основную роль играет внезапное наполнение организма гормоном щитовидной железы. Сам по себе этот механизм не может дать исчерпывающего объяснения возникновения тиреотоксического кризиса, т. к. он не может объяснить, почему при прочих равных условиях не у всех возникает картина кризиса. *Кокаш, Станкаи и Хиттнер* (1955), придают значительную роль недостаточности коры надпочечников при тиреотоксическом кризисе.

В *анамнезе* наиболее часто фигурируют тиреоидэктомия, инфекции и психическая травма. Если тиреотоксический кризис возникает после операции, то обычно не представляет никаких диагностических трудностей. Если признаки кризиса не наступили в течение первых суток, маловероятно последующее их наступление.

В начале кризиса больной вдруг становится беспокойным, у него резко повышается температура. Создается впечатление, что терморегуляция организма, до сих пор выполняющая свои обязанности удовлетворительно, вдруг начинает работать с большими перебоями. Тахикардия все больше усиливается, и синусовый ритм сменяется мерцанием предсердий. У больных нет аппетита, они страдают от рвоты и поносов, дыхание учащенное, поверхностное. В результате обезвоживания организма кожа и слизистые оболочки высыхают. У больных возникает делириозное состояние, они ведут себя очень беспокойно. Наблюдается умеренная желтуха (*signum mali ominis*). Такое состояние через 24—48 часов сменяется ступорозным состоянием, крайним истощением и потерей сознания; при картине комы наступает смерть.

При *апатической* форме выпадает вышеуказанное беспокойное, делириозное состояние с повышением температуры, состояние больных постепенно ухудшается в последующие дни, и в сопровождении умеренного повышения температуры и выраженной адинамии это состояние постепенно переходит в кому. По мнению Пашкиса и сотрудников (1954), при этой форме тиреотоксического кризиса играет определенную роль недостаточность коры надпочечников.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРТИРЕОЗОВ

РАЗЛИЧИЯ ВНУТРИ СОБСТВЕННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Гиперпродукция гормона щитовидной железы ввиду церебропитуитарного характера построения этой гормональной системы может быть связана с различными центрами, расположенными на разных уровнях этой системы. Четкое отграничение чаще всего невозможно, т. к. гиперпродукция, исходящая из нижележащих центров, сказывается и на более высокорасположенных центрах. Гипертиреоз может быть не только психогенным, т. е. корковым, но гормон щитовидной железы может обратно воздействовать на корковую деятельность (Генес, 1953). Тиреотропно-тиреоглобулиновая система не представляет собой исключения из того правила, что чем из более высоко расположенных центров исходит стеническая реакция, тем комплекснее будет клиническая картина.

Базедова болезнь коркового типа соответствует классической «*nervöser Vollbasedow*». В анамнезе этих больных почти всегда имеются указания на сильные психические переживания, страх и физическое перенапряжение. Заболевание начинается остро и через несколько дней или недель обнаруживается тяжелое, токсическое состояние с полной симптоматикой.

Если до появления гипертиреоза больной перенес заболевание, сопровождавшееся головными болями, лихорадкой и сонливостью (дисэнцефалит), то мы думаем о *гипертиреозе гипоталамического происхождения*. Гипертиреоз гипоталамического происхождения характеризуется наличием других гипоталамических симптомов, как, например, лихорадочное состояние и психическое расстройство (см. главу о гипоталамусе). Если вместе с признаками гипертиреоза имеется ожирение («толстый базедовизм»), то гипоталамическое происхождение заболевания становится весьма вероятным.

Гипофизарный гипертиреоз характеризуется тем, что он начинается тогда, когда гиперфункция базофильных клеток аденогипофиза не выходит еще из рамок физиологической, т. е. во время пубертатного периода, беременности и климакса. Вероятнее всего, что и при этом гипертиреотропизм исходит из гипоталамических центров.

Принимая во внимание патогенез *токсических аденом*, их нельзя рассматривать как периферические glandулярные заболевания, как рассматривает их *Кавадиас*. Все же на основании клинической картины, где «центральные» признаки уступают место другим, далее, на основании эффективности удаления аденомы можно до известной степени рассматривать эту форму как периферическое заболевание. Дифференциальная диагностика базедовой болезни была изложена выше.

ОТЛИЧИЕ ОТ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Акромегалия часто осложняется наличием зоба, обнаруживающего — в части случаев — признаки гиперфункции. В этом случае гипертиреоз вправе рассматриваться как неотъемлемая часть акромегалического симптомокомплекса. То же самое относится и к *синдрому Троель—Жуне* (Жуне, 1955).

Сахарный диабет. Потеря веса, несмотря на повышенный аппетит, характеризует два эндокринных заболевания: базедову болезнь и сахарный диабет. В семье диабетиков часто встречаются случаи заболевания сахарным диабетом. При сахарном диабете повышается уровень сахара крови и обнаруживается глюкозурия, но не встречаются симптомы гипертиреоза: экзофтальм, тахикардия, зоб, тремор. Диабетки хорошо переносят тепло. Диабетки при соблюдении диетического режима употребляют и выделяют жидкость в нормальном количестве, в то время как у больных базедовой болезнью чаще всего обнаруживается умеренная полиурия. Основной обмен может быть повышен и у диабетиков. Проведение дифференциального диагноза затрудняется двумя обстоятельствами: 1. гликозурия встречается в 40% случаев базедовой болезни, 2. в 2,3% случаев базедовой болезни встречается сахарный диабет и, наоборот, 1,7% случаев сахарного диабета сопровождаются гипертиреозом. (Жослин и сотр., 1928; Реган и сотр., 1940).

Также не следует забывать, что при *беременности* основной обмен повышен даже в норме иногда до +25%. Только более значительное повышение основного обмена может внушить подозрение относительно гипертиреоза у беременной.

ОТЛИЧИЕ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕЭНДОКРИННОГО ХАРАКТЕРА

Различные заболевания органов кровообращения нередко сопровождаются тахикардией, повышением кровяного давления и основного обмена. Поэтому эти заболевания часто вызывают трудности при диагностировании гипертиреоза.

Ревматический кардит без суставных явлений. Тонзиллит двух-трехнедельной давности, катар верхних дыхательных путей, ускоренная РОЭ и возникновение непосредственно на наших глазах сердечного шума вместе с изменениями электрокардиограммы дают достаточное основание заподозрить наличие ревматизма. Повышается титр антистрептолизина, наблюдается положительная реакция С-реактивного протенна. Впоследствии диагноз подтверждается характерными изменениями конфигурации сердца и отсутствием т. н. глазных симптомов, зоба и тремора, характерных для гипертиреоза. Зоб



Рис. 114. Экзофтальм

еще не является
часто.

Больные,
теряют аппетит,
усталость, кот
мышцы. Если
при волевых
сна. Амплитуд
барбитуратов
У этих больных
ленвой секрет
незначительно
ных нередко у
Многие за

Среди них пер
при хроническ
электрокардио
вать, что поро
табализм отли

Туберкулез
На рентгеновск
можно найти г

Все забол
сопровождает
lysis agitans (с
грубый, обычн
монет», «жеват
няется в состоя
(маскообразно
говорят в поль
ренные призна

ПРОГ

(Гипер

В основе
временно с нар
становиться,
что процесс за
т. е. потерей зр

Мы говори
результате экс
альма стихает
«ходимо подч
него экзофталь
1953). Такое н
лением опера
сложнение в
его случаев все

Прогресси
е возрасте от 40

В отношен
нами — теори
говорил о роли
сь получить
сражения шейн
рудиментарно

еще не является доказательством гипертиреоза, т. к. ювенильный зоб встречается очень часто.

Больные, страдающие от *нейроциркуляторной астении*, т. е. от palpitations, часто теряют аппетит и в результате недостаточного питания худеют. Утром они чувствуют усталость, которая днем исчезает. У этих больных не отмечается слабости четырехглавой мышцы. Если у них обнаруживается тремор, то он очень мелкий и усиливается только при волевых движениях. Тахикардия уменьшается или вовсе прекращается во время сна. Амплитуда пульса остается нормальной. Повышенный основной обмен под влиянием барбитуратов нормализуется. Уровень холестерина и йода сыворотки не изменяется. У этих больных усиливается поглощение радиоактивного йода. В силу отсутствия усиленной секреции гормона щитовидной железы радиоактивность щитовидной железы незначительно снижается после 48 часов. Под влиянием дачи резерпина состояние больных нередко улучшается.

Многие заболевания сопровождаются *гиперметаболизмом без явлений гипертиреоза*. Среди них первое место занимает *эссенциальная гипертензия*. Основной обмен повышается при *хронической сердечной недостаточности*. Данные выслушивания сердца, изменения электрокардиограммы, отеки, асцит могут указать нам правильный путь. Нельзя забывать, что порок сердца может быть и у больного гипертиреозом. *Лейкемический гиперметаболизм* отличается картиной периферийной крови и крови костного мозга.

Туберкулез легких. При повышенной температуре больные реагируют на пирамидон. На рентгеновском снимке обнаруживаются изменения в легких. РОЭ ускорена. В мокроте можно найти палочки Коха.

Все заболевания, сопровождающиеся усилением тонуса и тремора, одновременно сопровождаются и повышением основного обмена. Среди них первое место занимают *paralysis agitans (болезнь Паркинсона)* и *паркинсонизм*, осложняющий энцефалиты. Тремор грубый, обычно повторяются какие-то определенные движения («катание шарика», «счет монет», «жевательные движения»). Тремор уменьшается при волевых движениях, сохраняется в состоянии покоя и временно прекращается во время сна. Бедность мимики лица («маскообразное лицо»), отсутствие синхронного движения рук при ходьбе и слюнотечение говорят в пользу паркинсонизма, хотя при гипертиреозах тоже можно обнаружить умеренные признаки со стороны полосатого тела и палладия.

ПРОГРЕССИРУЮЩИЙ ИЛИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЙ ЭКЗОФТАЛЬМ

(*Гиперофтальмопатия, тиреотропный экзофтальм, экзофтальмическая офтальмоплегия, питuitарная офтальмопатия*)

В основе заболевания лежит постепенно усиливающееся выпячивание глаз одновременно с нарушением функции наружных мышц глаза. Прогрессия экзофтальма может остановиться, но иногда, без врачебного вмешательства, он настолько прогрессирует, что процесс заканчивается вывихом глаза, повреждением роговицы и панофтальмией, т. е. потерей зрения.

Мы говорим о злокачественном экзофтальме не только в том случае, если больные в результате экзофтальма теряют зрение, но и тогда, когда чрезмерная прогрессия экзофтальма стихает через определенный период (рис. 114 и 115). Данное обстоятельство необходимо подчеркнуть хотя бы потому, что за последнее время случаи прогрессирующего экзофтальма у нас в Венгрии стали учащаться (*Валлер и Раднот, 1943; Раднот, 1953*). Такое нарастание числа злокачественных экзофтальмов может объясняться учащением операций на щитовидной железе, и если экзофтальм как послеоперативное осложнение в процентном отношении и не стал встречаться чаще, то абсолютное число его случаев все же возросло.

Прогрессирующий экзофтальм может начинаться в любом возрасте, но чаще всего в возрасте от 40 до 50 лет.

В отношении экзофтальма появились многие — впоследствии оказавшиеся ошибочными — теории (*Добинс, 1950; Грей, 1951; Клостермейер, 1952*). Уже *Клод Бернар (1858)* говорил о роли симпатической нервной системы в возникновении экзофтальма. Ему удалось получить в эксперименте на кроликах, собаках и кошках экзофтальм путем раздражения шейных симпатических узлов. Мышца Мюллера у людей обнаруживается только в рудиментарном состоянии, и если у животных она может играть определенную роль в

возникновении экзофтальма, то у людей наверняка не играет никакой роли. Волокна гладкой мышцы, открытые *Ландштрёмом*, берущие свое начало у края орбиты и прикрепляющиеся по экватору глазного яблока, двигают глаза вперед, но не в сторону места своего прикрепления. Можно себе представить, что симпатические волокна вызывают сокращение гладкой мускулатуры и приводят тем самым к возникновению венозного застоя, что и принимает участие в образовании экзофтальма. Экзофтальм, однако, не идентичен со злокачественным экзофтальмом. Начальный экзофтальм, в возникновении которого симпатикотония при базедовой болезни может играть известную роль, исчезает у трупа, в то время как злокачественный экзофтальм сохраняется.

Несомненно, что при прогрессирующем экзофтальме наблюдается разрастание орбитальной ткани, расположенной позади глазного яблока, и данное обстоятельство является немаловажным фактором в возникновении экзофтальма. Не выяснен еще вопрос, почему увеличивается объем орбитальной ткани. *Лёбу* и сотрудникам (1931) удалось вызвать экзофтальм у экспериментальных животных введением тиреотропного гормона. *Марине* и сотрудники (1934) доказали, что экстракт передней доли, содержащий тиреотропный гормон, вызывает экзофтальм у морских свинок после удаления щитовидной железы; у них, по-видимому, удаление щитовидной железы благоприятствовало возникновению экзофтальма. Уже *Марине* (1935а, б) установил, что для образования экзофтальма необходимы по крайней мере два обстоятельства: 1. относительный или абсолютный недостаток секреции со стороны щитовидной железы и 2. усиленная продукция тиреотропного гормона.

Остается еще открытым вопрос, имеет ли вообще экспериментальный экзофтальм, полученный введением тиреотропного гормона, отношение к злокачественному экзофтальму у людей, и если имеет, то какое именно. Оказалось, что тканевые изменения, обнаруживаемые у людей при экзофтальме — отечное набухание жировой клетчатки, мышц и соединительной ткани, лимфоцитарная инфильтрация, дегенеративные изменения и в тяжелых случаях фиброз — обнаруживаются в ретробульбарной ткани экспериментальных животных, получивших тиреотропный гормон (*Смелсер*, 1937). Были обнаружены подобные изменения у подопытных животных не только в ретроорбитальной жировой клетчатке, но и в жировой клетчатке, расположенной в других местах.

В настоящее время мы считаем, что усиленная секреция тиреотропного гормона и недостаточная его инактивация со стороны щитовидной железы играют решающую роль в образовании прогрессирующего экзофтальма. Это дает толчок развитию реакций в ретробульбарной ткани, известных нам из экспериментов на животных. Одним, но отнюдь не единственным фактором этих реакций является отек на почве венозного и лимфатического застоев, которые легко могут возникнуть вследствие анатомических особенностей глазницы у человека. Возникновение отека облегчается увеличением содержания гиалуроновой кислоты в ретробульбарной ткани при прогрессирующем экзофтальме (*Лудвиг* и сотр., 1950; *Асбо-Хансен* и сотр., 1951). *Асбо-Хансеном* и сотрудниками (1952) было доказано увеличение содержания гиалуроновой кислоты не только в мышцах орбиты, но и в мышцах скелета. Возникновением фибротических изменений экзофтальм сам себе преграждает путь к дальнейшей прогрессии, т. к. фиброзная ткань не содержит в себе гиалуроновой кислоты и тем самым теряет способность к связыванию воды.

Принимая все это во внимание, создается впечатление, что злокачественный экзофтальм не является заболеванием *только* ретробульбарной ткани,

а возникает в результате невроэндокринного расстройства, влияющего на водно-солевой (возможно и жировой) обмен всего организма. Сущность эндокринного расстройства заключается в преобладании секреции тиреотропного гормона над секрецией гормона щитовидной железы (Марине, 1935а, в).

Одним из кардинальных симптомов базедовой болезни является экзофтальм. Экзофтальм при базедовой болезни отличается от прогрессирующего экзофтальма. При базедовой болезни обычно наблюдается умеренный экзофтальм, и чаще всего речь идет о мнимом экзофтальме благодаря ретракции века, в то время как прогрессирующий экзофтальм хорошо измеряется экзофтальмометром Гертеля. Отек века при базедовой болезни никогда не выражен сильно, и верхнее веко образует полулунную складку, что особенно заметно у худых больных. Веко у больных с прогрессирующим экзофтальмом прямо выступает вперед, особенно в местах, где ретробульбарная ткань располагается вокруг глазного яблока. При надавливании на глаза у больных базедовой болезнью получается ощущение мягкости, вроде подушки. При надавливании на глаза при прогрессирующем экзофтальме ощущается сильное сопротивление. При базедовой болезни отмечается умеренная слабость глазных мышц (симптом Мёбиуса), в то время как при прогрессирующем экзофтальме нередко встречаются офтальмоплегия и диплопия. Эти два вида экзофтальма были разделены Энгелем (1951) на тиреотоксический и тиреотропный экзофтальмы. Кажется, что между ними существует только количественная разница (Клостелмейер, 1952), обусловленная соотношением тиреотропного гормона: тироксина.

Соотношение тиреотропного гормона \rightleftharpoons тироксина может изменяться в пользу тиреотропного гормона следующим образом: 1. по какой-либо причине понижается секреция гормона щитовидной железы, 2. усиливается продукция тиреотропного гормона и 3. при комбинации двух предыдущих возможностей. Естественно, что наиболее выраженное несоответствие получается в последнем случае, и тогда возникает серьезная опасность образования прогрессирующего экзофтальма.

Большой опасности подвергаются женщины, у которых до субтотального удаления щитовидной железы по поводу гипертиреоза была сделана кастрация (Раднот, 1953, 1961). В таких случаях надо очень осторожно подходить к вопросу удаления щитовидной железы! Осторожно надо подходить к вопросу удаления щитовидной железы и у больных, находящихся в состоянии физио-



Рис. 115. Затихший злокачественный экзофтальм с тяжелым блефароконъюнктивитом



Рис. 116. Мухоедема tuberosum circumscriptum, образование келоида и прогрессирующий экзофтальм после субтотального удаления щитовидной железы по поводу базедовой болезни

логической гиперфункции передней доли гипофиза: у детей в пубертатном возрасте, у женщин в полипролановой стадии климакса и у всех лиц, у которых помимо симптомов гипертиреоза имеются еще симптомы со стороны гипоталамуса (например, в случаях «толстого безедовизма»).

Жалобы больных. Больные жалуются на чувство напряжения в глазах и в области глаз. Часто приходится слышать жалобы по поводу головных болей, головокружения и слезотечения. У больных такое чувство, будто в глаза попал песок; у них светобоязнь. В далеко зашедших случаях может возникнуть диплопия. Пучеглазие может стать причиной тяжелых психических жалоб.

При осмотре сразу бросается в глаза выраженный экзофтальм (рис. 116). Экзофтальм в небольшой части случаев может быть односторонним. В случае двустороннего экзофтальма на одной стороне он выражен сильнее. Конъюнктивит, слезотечение, опухание век и отек наблюдаются даже в умеренных случаях заболевания. В более тяжелых случаях обнаруживаются кератиты, изъязвление роговицы и панофтальмия. Язва роговой оболочки может привести к перфорации роговицы.

Движение наружных мышц глаз ограничивается. Особенно это касается движений вверх и вниз и ротаторных движений. Ротация внутрь нарушается меньше. Экзофтальм может быть больше чем 1 см. При пальпации в этих случаях можно определить, что большая часть глазного яблока располагается вне глазницы.

Щитовидная железа имеет либо нормальные размеры, либо пальпируется зоб более плотной консистенции и меньших размеров, чем при базедовой

болезни. Тремор обнаруживается часто. Больные, за исключением очень тяжелых случаев, не худеют, и пульс у них либо нормальный, либо слегка учащенный. Симптомы гипертиреоза, если они вообще имеются, слабо выражены и являются остаточными явлениями после перенесенного гипертиреоза.

Лабораторные данные больше всего напоминают таковые при гипотиреозе. Основной обмен нередко понижен или нормален, но он ближе к нижней границе нормы. Если даже абсолютная величина основного обмена повышена, то, по сравнению с прошлым, она все же понижена. Уровень йода в белковом соединении остается нормальным, выделение радиоактивного йода выше, чем при гипертиреозе (Херц и сотр., 1942). Уровень холестерина сыворотки не изменяется.

Возрастает содержание активного тиреотропного гормона мочи. Увеличивается содержание тиреотропного гормона крови (Минс, 1945; Асбо-Хансен и сотр., 1952).

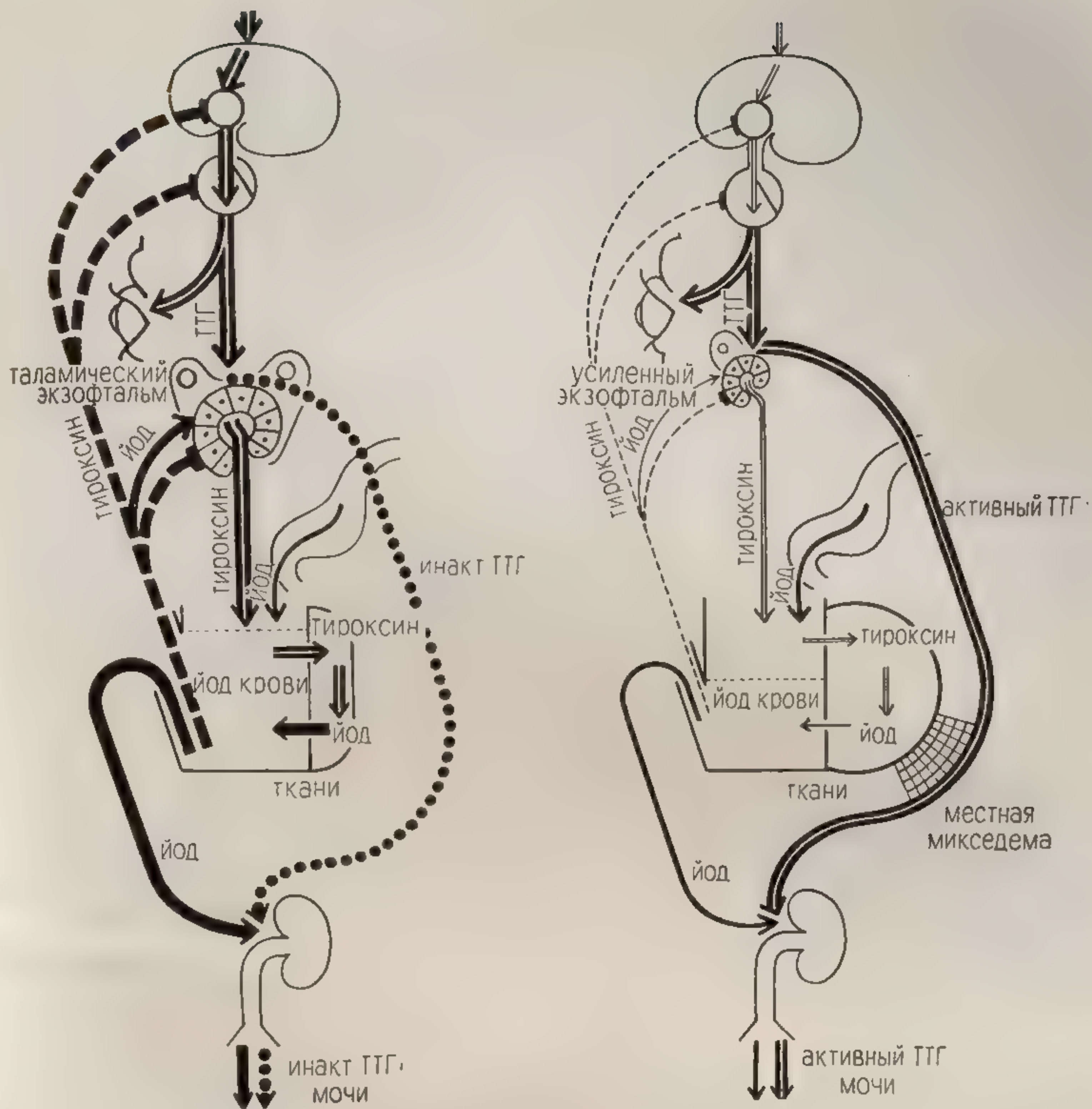
Диагноз прогрессирующего экзофтальма требует тесного сотрудничества эндокринолога, офтальмолога и хирурга. При гипертиреозах показания к операции устанавливаются терапевтом, оперирует хирург, обнаруживает прогрессирующий экзофтальм офтальмолог. Уменьшение числа случаев прогрессирующего экзофтальма возможно только при тесном клиническом и экспериментальном сотрудничестве этих трех специалистов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ЭКЗОФТАЛЬМА

Это заболевание отличается от базедовой болезни тяжестью глазных симптомов и выраженным экзофтальмом, определяемым по Гертелю. Зоб при базедовой болезни большой и мягкий, при прогрессирующем экзофтальме, если и имеется зоб, то небольшой и плотный. При базедовой болезни больные чаще страдают поносами, при прогрессирующем экзофтальме — запорами. Больные базедовой болезнью плохо переносят тепло, в то время как при злокачественном экзофтальме — холод. При гипертиреозе повышается основной обмен, понижается уровень холестерина крови, повышается уровень йода, связанного с белками крови, щитовидная железа жадно и много поглощает радиоактивного йода, а выделяет мало, в моче нет активного тиреотропного гормона, усиливается выделение инактивированного тиреотропного гормона. При злокачественном экзофтальме все наоборот.

Болезнь Шюллер—Ханд—Христиана тоже сопровождается экзофтальмом. От злокачественного экзофтальма последний отличается тяжелыми изменениями со стороны костного скелета, разрыхлением костей черепа в виде географической карты, кистозными изменениями длинных трубчатых костей и костей таза, частыми спонтанными переломами, наличием ксантом по всему телу и сахарным диабетом.

Опухоли глазницы тоже вызывают экзофтальм (остеома и злокачественные опухоли). Они диагностируются на основании рентгеновской картины. Воспалительные процессы в ретробульбарной ткани (например, флегмона, периостит) также могут стать причиной возникновения экзофтальма. Характерным для них является местная болезненность, септический тип температурной кривой и лейкоцитоз. Экзофтальм, образовавшийся на почве артерио-венозной аневризмы, характеризуется пульсацией. Все эти типы экзофтальма являются двусторонними. Диагностика экзофтальмов, образовавшихся на почве процесса, ограничивающего внутричерепное пространство (опухоли, тромбоз пещеристой пазухи), является нередко трудной задачей, требующей тщательного неврологического осмотра и подробного клинического наблюдения. При акромегалии может образоваться экзофтальм в результате увеличения размеров глазного яблока и сужения орбиты.



б) Изменения ТТГ—ТГ системы после психической травмы

1. Усиление стимулов на рисунке изображается толстыми стрелками с белой полоской в середине. 2. Аденогипофиз усиленно продуцирует ТТГ (и экзофтальмин). Под влиянием ТТГ эпителиальные клетки гроздей становятся более высокими и вырабатывают большое количество ТГ, которое не может быть задержано в гроздьях железы. Образуется экзофтальм. 3. Инактивированный ТТГ выделяется с мочой в большом количестве. 4. Увеличивается содержание ТГ крови. Усиливаются окислительные процессы в тканях, повышается обмен веществ, ткани уменьшаются, организм теряет свой вес. 5. Увеличивается содержание общего йода, и в частности органического йода крови. С мочой выводится много анорганического йода. 6. Несмотря на то, что ТГ тормозит секрецию ТТГ, равновесие не устанавливается и вся система ТТГ—ТГ работает гиперстенически. 7. Введение йода путем торможения секреции ТТГ оказывает благоприятное влияние, способствует задержке йода в акинусах и пополняет йодные резервы организма.

в) Действие удаления щитовидной железы на тиреотропную-тиреоглобулиновую систему

1. Удаление значительной части щитовидной железы влечет за собой снижение секреции ТГ. В результате этого ослабляется торможение гипоталамо-гипофизарной системы и значительно усиливается секреция ТТГ (и экзофтальмина). Образуется экзофтальм. 2. Эпителий щитовидной железы не может инактивировать возросшее количество ТТГ, в результате чего ТТГ в активной форме попадает в кровоток. Тем самым создаются условия для образования местной микседемы, с одной стороны, и усиливается выделение активного ТТГ с мочой, с другой стороны. 3. В результате снижения секреции ТГ снижаются окислительные процессы в тканях и понижается основной обмен. Уменьшается содержание общего йода, и в частности органической его фракции в крови. Уменьшается выделение йода.

Литература

- Adams, D. D., The Presence of an Abnormal Thyroid Stimulating Hormone in the Serum of some Thyrotoxic Patients. *J. clin. Endocr. Metab.* 16, 1554 (1956).
- Adams, D. D.—Purves, H. D., The Change in Thyroidal J^{131} Content between 8 and 48 Hours as an Index of Thyroid Activity. *J. Clin. Endocr.* 17, 126 (1957).
- Althausen, T. L.—Stockholm, M., Influence of Thyroid Gland on Absorption in Digestive Tract. *Amer. J. Physiol.* 123, 577 (1938).
- Althausen, T. L.—Lockhart, J. C.—Soley, M. H., New Diagnostic Test (Galactose) for Thyroid Disease. *Amer. J. med. Sci.* 199, 342 (1940).
- Altschule, M. D.—Cooper, P., Changes in Pituitary Gland Following Total Thyroidectomy. *Arch. Path. (Chicago)* 24, 443 (1937).
- Aron, M., L'hormone thyro-stimulante de la préhypophyse est-elle éliminée par le rein et présente dans l'urine? *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 174, 20 (1933).
- Asboe-Hansen, G.—Iversen, K., Influence of Thyrotropic Hormone on Connective Tissue; Pathogenetic Significance of Mucopolysaccharides in Experimental Exophthalmos. *Acta Endocr. (Kbh.)* 8, 90 (1951).
- Asboe-Hansen, G.—Iversen, K.—Wichmann, R., Malignant Exophthalmos. Muscular Changes and Thyrotrophin Content in Serum. *Acta endocr. (Kbh.)* 11, 376 (1952).
- Aub, J. C.—Bauer, W.—Heath, C.—Ropes, M., Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism; Effects of Thyroid Hormone and Thyroid Disease. *J. clin. Invest.* 7, 97 (1929).
- Balogh, L.—Barka, I.—Donhoff Sz.—Jilly, P.—Mestyán, Gy., Kis és nagy adag thyroxin hatása patkányok O_2 -fogyasztására (Влияние малых и больших доз тироксина на кислородную потребность у крыс). *Kísér. Orvostud.* 2, 449 (1950).
- Bansi, H. W., Physiologie und Pathologie des Jodstoffwechsels. *Die Heilkunst.* 65, H. 3 (1952).
- Bansi, H. W., Augenblicklicher Stand der Jodmangeltheorie des Kropfes. *Schweiz. med. Wschr.* 88, 25 (1958).
- Baratz, J. J.—Bronstein, J. P., Heart in Children with Thyroid Deficiency. *Amer. J. Dis. Child.* 4, 471 (1942).
- Baráth, E., Über Blutdruckstörungen beim M. Basedowi. I. Blutdrucksteigerung und Veränderlichkeit der Blutdruckhöhe. *Z. klin. Med.* 111, 718 (1929).
- Barker, M. H., Bloodcyanates in Treatment of Hypertension. *JAMA* 107, 762 (1936).
- Barker, M. H.—Lindberg, H. A.—Wald, M. H., Further Experiences with Thiocyanates; Clinical and Experimental Observations. *JAMA* 117, 1591 (1941).
- Barker, S. B., Mechanism of Action of Thyroid Hormone. *Physiol. Rev.* 31, 205 (1951).
- Barnes, C. E.—King, E. J., Galactose Tolerance Tests in Thyrotoxicosis. *Quart. J. Med.* 12, 129 (1943).
- Bartels, E. C., Liver Function in Hyperthyroidism as Determined by Hippuric Acid Test. *Ann. Intern. Med.* 72, 652 (1938).
- Bartels, E. C., Basal Metabolism under Pentothal Anaesthesia. *J. clin. Endocr.* 9, 1190 (1949).
- Basset, A. M.—Coons, A. H.—Salter, W. T., Protein-bound Iodine in Blood; Naturally Occurring Iodine Fractions and their Chemical Behavior. *Amer. J. med. Sci.* 202, 516 (1941).
- Bata, G.—Endrőczy, E.—Jonec, V., Die Wirkung der Schilddrüsen-Entfernung und Methylthiouracilbehandlung auf Hormonsekretion der Nebennierenrinde. *Endokrinologie* 37, 264 (1959).
- Bauer, J.—Feil, L., Über den Sturz der Serumlipase durch Thyroxin und dessen Hemmung. *Z. klin. Med.* 128, 77 (1935).
- Bauer, W.—Aub, J. C., Studies of Calcium and Phosphorus Metabolism; Influence of Pituitary Gland. *J. clin. Invest.* 20, 295 (1941).
- Baumann, E. J.—Hunt, L., Relation of Thyroid Secretion to Specific Dynamic Action. *J. Biol. Chem.* 64, 709 (1925).
- Baumann, E. J.—Metzger, N., Colorimetric Estimation and Fractionation of Urinary Androgens; Assay of Normal and Pathological Urines. *Endocrinology* 27, 664 (1940).
- Bence, J.—Engel, K., Über Veränderung des Blutbildes bei Myxödem. *Wien. Klin. Wschr.* 21, 905 (1908).
- Beierwaltes, H. W.—Johnson, P. C.—Solari, A. J., Clinical Use of Radioisotopes. W. B. Saunders Company. Philadelphia—London 1957.
- Benda, C. E.—Bixby, E. M., Urinary Excretion of 17-Ketosteroids in Various Conditions of Oligophrenia Correlated with some Autopsy Observations. *J. clin. Endocr.* 7, 503 (1947).
- Bernard, Cl., Leçons sur la physiologie et la pathologie du système nerveux. Vol. 1—2. J. B. Ballière et Fils, Paris 1858.

- Beumer, H. — Iseke, C., Der Kreatin-Kreatininstoffwechsel bei Myxödem und Gesunden unter Einwirkung von Thyreoidin. Berl. klin. Wschr. 57, 178 (1920).
- Bielschowsky, F., Experimental Nodular Goitre. Brit. J. exper. Path. 26, 270 (1945).
- Bing, H. J. — Heckscher, H., Der Fett-Cholesteringehalt des Blutes bei Patienten mit Morbus Basedowi. Z. 158, 403 (1925).
- Blacher 1855: untr. Cawadias, 1947.
- Bodansky, A., Effect of Thyroidectomy upon the Reaction of Sheep to Insulin. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 21, 46 (1923).
- Bodansky, M. — Pilcher, J. F., Creatine Content of Heart in Experimental Cardiac Hypertrophy due to Hyperthyroidism. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 32, 597 (1935).
- Badansky, M. — Pilcher, J. F. — Duff, V. B., Concerning Relation of Environmental Temperature to Resistance to Thyroid and Thyroxine and Creatine Content of Heart and other Tissues in Experimental Hyperthyroidism. J. exp. Med. 63, 523 (1936).
- Bomford, R., Anaemia in Myxoedema; and Role of Thyroid Gland in Erythropoiesis. Quart. J. Med. 7, 495 (1938).
- Boothby, W. M., Fundamental Classification of Disease by Basal Metabolic Rate. JAMA 76, 84 (1921).
- Boros, J. — Czoniczer, G., Effect of Thyroid Hormone on Blood Formation. Orv. Hetilap 79, 3 (1935). Abstr. Klinische Angaben über die Wirkung der Schilddrüse auf die Blutbildung. Klin. Wschr. 14, 573 (1935).
- Boyd, E. M. — Connel, W. F., Plasma Lipids in Diagnosis of Mild Hypothyroidism. Quart. J. Med. 6, 467 (1937).
- Boyd, E. M. — Connel, W. F. — Doyle, A. M., Plasma Lipids in Anxiety States and their Comparison with Lipopenia of Hyperthyroidism. Quart. J. Med. 8, 47 (1939).
- Breitbarth, B., Studie über den Phosphorstoffwechsel bei der angeborenen Athyreose. Z. Kinderheilk. 62, 52 (1940).
- Brett, P. C. — Smith, J. F. — Gardiner-Hill, H., Carbohydrate Tolerance in Myxoedema. Quart. J. Med. 18, 327 (1925).
- Bronstein, I. P., Studies in Cretinism and Hypothyroidism in Childhood; Blood Cholesterol. JAMA 100, 1661 (1933).
- Brown, R. B. — Mecray, P. M., Serum Proteins before and after Operations for Hyperthyroidism. Endocrinology 22, 302 (1938).
- Brown, R. B. — Pendergrass, E. P. — Burdick, E. D., Gastrointestinal Tract in Hyperthyroidism. Surg. Gyn. Obstet 73, 766 (1941).
- Burn, J. H. — Marks, H. P., Relation of the Thyroid Gland to the Action of Insulin. J. Physiol. 60, 131 (1925).
- Cameron, A. T. — Carmichael, J., Biochemistry of Iodine; Effect of Thyroxin on Growth in White Rats and in Rabbits. J. biol. Chem. 49, 35 (1921).
- Cawadias, A. P., Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine. Fred. Muller. Ltd. London 1947.
- Ch'en, G. — van Dyke, H. B., Amount of Thyroid-Stimulating Hormone in Anterior Pituitary of the Thyroidectomized Rabbit. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 32, 484 (1943).
- Chesky, V. E. — Dreese, W. C. — Hellwig, C. A., Hürthle Cell Tumors of the Thyroid Gland; a Report on 25 Cases. J. clin. Endocr. 21, 1535 (1951).
- Chesky, V. E. — Dreese, W. C. — Hellwig, C. A., Invasive Adenoma of the Thyroid. Analysis of 46 Cases. Surg. Gynec. Obstet. 98, 581 (1954).
- Chu, J. P., Influence of Thyroid Gland on Pituitary Gonadotrophic Activity in Rabbit. Endocrinology 34, 90 (1944).
- Collip, J. B., Corticotropic (Adrenotropic), Thyrotropic and Parathyrotropic Factors. JAMA 115, 2073 (1940).
- Cope, O. — Dobyns, B. M. — Hamilin, E. jun. — Hopkirk, J., What Thyroid Nodules Are to Be Feared? J. clin. Endocr. 9, 1012 (1949).
- Costa, A. — Cottino, F. — Ferraris, G. M. — Marchis, E. — Marocco, F. — Mortaro, M. — Pietra, R., Nouvelles acquisitions sur l'équilibre endocrino-métabolique du crétinisme endémique. Ann. Endocrin. (Paris) 14, 995 (1953): untr. Bansi, H. W., Augenblicklicher Stand der Jodmangeltheorie des Kropfes. Schweiz. med. Wschr. 88, 25 (1958).
- Courrier, R., Contribution à l'endocrinologie de la thyroïde. Acta endocr. (Copenhagen) 7, 54 (1951).
- Courrier, R., Contribution to the Regulation of Thyroid Activity. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology. Vol. 10, 21. J. and A. Churchill Ltd. London 1957.
- Craig, L. S. — Lisser, H. — Soley, M. H., Report of Two Cases of Myxedema with Extreme Hypercholesteremia; One Complicated by Xanthoma Tuberosum. J. clin. Endocr. 4, 12 (1944).

- Curtis, G. M.—Davis, C. B.—Phillips, F. J., Significance of Iodine Content of Human Blood. *JAMA* 101,901 (1933).
- Curtis, G. M.—Puppel, I. D., Increased Urinary Excretion of Iodine in Hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.* 60, 498 (1937).
- Curtis, G. M.—Ferman, M. B., Blood Iodine Studies; Analysis of Blood Iodine in Thyroid Disease. *Arch. Surg. (Chicago)* 50, 207 (1945).
- Deane, H. W.—Greep, R. O., A Cytochemical Study of the Adrenal Cortex in Hypo- and Hyperthyroidism. *Endocrinology* 41, 243 (1947).
- De Curcy, J. L., Perithyroiditis; Distinct Entity. *JAMA* 123, 397 (1943).
- De Quervain, F., Goitre; a Contribution to the Study of the Pathology and Treatment of the Diseases of the Thyroid Gland. Bâle, Sons and Danielson. London. 1924.
- Deusch, G., Thyroid and Motility of Intestines. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 142, 1 (1923); цит. Hurxthal и сотр. (1953).
- Dina, M. A.—Mancini, A. M.—Mariuzzi, G., Interferenze dell'ormone tireotropo sul sistema acido ialuronico-ialuronidasi. *Riv. Anat. Patol.* 9, 451 (1955).
- Dobyns, B. M., Present Concepts of Pathologic Physiology of Exophthalmos. *J. clin. Endocr.* 10, 1202 (1950).
- Dobyns, B. M.: цит. Rawson, R. W., Present Concepts of Thyroid Physiology as Revealed with Modern Tools of Study. *Fed. Proc.* 13, 663 (1954).
- Dodas, E. C.—Lawson, W.—Robertson, J. D., Variations in Iodine Content of Blood in Hyperthyroidism and Non-toxic Goitre. *Lancet* 2, 608 (1932).
- Donhoffer, Sz., Kórélettan (Патофизиология). *Medicina*, Budapest 1957.
- Donhoffer, Sz.—Mestyán, Gy., P.—Ubrinsák E.—Pap, T.—Tóth, I., Physiológiás thyroxin adagok akut hatása a pajzsmirigyirtott és methylthiouracillal kezelt patkányok energiaszorgalmának magas környezeti hőmérsékletre való reakciójára (Действие физиологических доз тироксина на энергетический обмен и реакции на повышение температуры в окружающей среде у крыс, тиреоидэктомированных и получавших предварительно метилтиоурацил). *Kisér. Orvostud.* 4, 405 (1952).
- Doniach, I., Effect of Radioactive Iodine Alone and in Combination with Methylthiouracil and Acetylaminofluorene upon Tumour Production in Rat's Thyroid Gland. *Brit. J. Cancer.* 4, 223 (1950).
- Eichorst, H., Über Veränderungen in der Hypophysis Cerebri bei Kretenismus und Myxödem. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 124, 207 (1917).
- Eik-Ness, K.—Brizzac, K. R., Adrenocortical Activity and Metabolism of 17-Hydroxycorticosteroids in Thyroidectomized Dogs. *Amer. J. Physiol.* 184, 371 (1956).
- Eisler, B.—Schittenhelm, A., Über die Wirkung des Thyroxins auf den Blutjodgehalt des Myxödematösen. *Z. ges. exp. Med.* 68, 487 (1929).
- Emerson, K. jun.—Cutting, W. C., Urinary Thyrotropic Hormone. *Endocrinology* 23, 439 (1938).
- Emery, E. S. jr., Blood in Myxedema. *Amer. J. med. Sci.* 165, 577 (1923).
- Engel, S., Neuere Ergebnisse der Augenheilkunde. *Dtsch. med. Wschr.* 76, 13 (1953).
- Engstrom, W. W.—Mason, H. L., Excretion of 17-Ketosteroids in Patients with Hyperthyroidism and Myxedema. *J. clin. Endocr.* 4, 517 (1944).
- Escamilla, R. F., Carotinaemia in Myxedema: Explanation of Typical Slightly Icteric Tint. *J. clin. Endocr.* 2, 33 (1942).
- Escamilla, R. F., Diagnostic Significance of Urinary Hormonal Assays; Report of Experience with Measurements of 17-Ketosteroids and Follicle Stimulating Hormone in the Urine. *Ann. Intern. Med.* 30, 249 (1949).
- Escamilla, R. F.—Lisser, H.—Shepardson, H. C., Internal Myxedema; Report of Case Showing Ascites, Cardiac, Intestinal and Bladder Atony, Menorrhagia, Secondary Anaemia and Associated Carotinaemia. *Ann. Intern. Med.* 9, 297 (1935).
- Euler, C. V.—Holmgren, B., The Role of Hypothalamo-Hypophysial Connexions in Thyroid Secretion. *J. Physiol.* 131, 137 (1956).
- Evans, W., A Case of Myxedema with Ascites and Atony of the Urinary Bladder. *Endocrinology* 16, 409 (1932).
- Evans, H. M.—Simpson, M. E.—Peucharz, R. I., Relation between the Growth Promoting Effects of the Pituitary and the Thyroid Hormone. *Endocrinology* 25, 175 (1939).
- Fabbrini, A., Azione della priiodotironina sull'effetto morfocinetico del TSH nel ratto ipofisoprivo. *Folia Endocr. (Pisa)* 8, 621 (1955).
- Fagge, C. H., On Sporadic Cretinism, Occurring in England. *Med. Chir. Tr. London.* 54, 155 (1871).
- Fajans, S. S., Hyperthyroidism in a Patient with Postpartum Necrosis of the Pituitary; Case Report and Implications. *J. clin. Endocr. Metab.* 18, 271 (1958).

- Fan, C., Creatine and Creatinine Metabolism in Hypothyroidism, with Special Reference to Limitations of Using Creatinine in Urine as Standard of Basal Energy Metabolism. *J. Pediat.* 18, 57 (1941).
- Farkas, K., Gyulai, É.,—Szántó, L., A nem specifikus pajzsmirigygyulladásról (О неспецифических воспалениях щитовидной железы). *Magyar Belorv. Arch.* 9, 65 (1956).
- Fellinger, K., Klinische und experimentelle Untersuchungen über das Verhalten und die Bedeutung des thyreotropen Hormons im Blute. *Wien. Arch. inn. Med.* 29, 375 (1936).
- Fellinger, K.—Mannheimer, E.—Vetter, H. I., Der Radio-Plasmotest. *Wien. Z. Med.* 34, 359 (1953).
- Fellinger, K.—Vetter, H., Diagnostische Anwendung radioaktiver Isotope. *Klinische Fortschritte, «Innere Medizin» Bd. II*, Urban & Schwarzenberg. Wien u. Innsbruck 1955.
- Fitzgerald, P. F.—Foote, F. W. jun., Thyroid Carcinoma as Revealed by Radioautographic Demonstration of Radioactive Iodine (J^{131}). *J. Clin. Endocrinol.* 9, 1153 (1949).
- Fleischmann, W.—Schumacker, H. B., The Relationship between Serum Cholesterol and Total Body Cholesterol in Experimental Hyper- and Hypothyroidism. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 71, 175 (1942).
- Foderé, F. E., Traité du goitre et du créténisme, précédé d'un discours sur l'influence de l'air humide sur l'entendement humain. Bernard, Paris 1800, цит. *Cawadias*, 1947.
- Follis, R. H., Skeletal Changes Associated with Hyperthyroidism. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 92, 405 (1953).
- Földes, J., A pajzsmirigyműködés vizsgálatára radioaktív jóddal; a pajzsmirigy felett mért 48/1 órási hányados diagnosztikus értékelése (Изучение деятельности щитовидной железы с помощью радиоактивного йода; диагностическая оценка показателя 48/1-часового измерения активности щитовидной железы). *Orv. Hetilap* 98, 91 (1957).
- Földes, J., Устное сообщение.
- Földes, J.—Lengyel, Z., Thyroxin-terhelés vizsgálatok máj-, vese- és pajzsmirigybetegségeknél (Опыты с нагрузкой тироксина у больных печеночными, почечными заболеваниями и заболеваниями щитовидной железы). *Orv. Hetilap* 99, 1817 (1958).
- Földes, J.—Nagy, J., Die Wirkung von Zentralnervensystem beeinflussenden Mittel auf die Schilddrüsenfunktion. *Acta Med. Hung.* 13, 71 (1959).
- Földes, J.—Nagy, J.—Kertai, P.—Takács, E., Effect of Chlorpromazine on Thyroid Activity. *Acta Med. Hung.* 14, 371 (1959).
- Forbes, A. P.—Griswold, G. C.—Albright, F., Clinical Experience with a Bioassay Method for the Determination of Urinary Corticosteroids. *J. clin. Endocr.* 10, 230 (1950).
- Fraser, R., Test of Thyroid Function. *Brit. med. J.* 1, 696 (1954).
- Fraser, R. W.—Forbes, A. P.—Albright, F.—Sulkowitch, H.—Reifenstein, E., Colorimetric Assay of 17-Ketosteroids in Urine; Survey of Use of this in Endocrine Investigation, Diagnosis and Therapy. *J. clin. Endocr.* 1, 234 (1941).
- Frederikson, H.—Rydin, H., The Thyroid-Ovarian Correlation in the Rabbit. *Acta physiol. scand* 14, 136 (1947).
- Freeman, E. B., Chronic Pericardial Effusion in Myxedema; Report of Case. *Ann. Intern. Med.* 7, 1070 (1943).
- Freiesleben, E.—Kjerulf-Jensen, K., The Effect of Thiouracil Derivates on Fetuses and Infants. *J. clin. Endocr.* 7, 47 (1947).
- Friegood, H. B., On the Physiological Significance of the Abnormally Decreased or Absent 17-Ketosteroid Excretion in Addison's Disease, Panhypopituitarism and Myxedema. *Fed. Proc.* 1, 26 (1942).
- Fuchs, D., Устное сообщение.
- Furth, I.—Burnett, W. T. jr—Gadsden, E. L., Quantitative Relationship between Thyroid Function and Growth of Pituitary Tumors Secreting TSH. *Cancer Res.* 13, 298 (1953).
- Fyfe, A., Versuche, um die Körper auszumitteln, welche Iodine enthalten. *Ann. Physik.* 66, 241 (1820).
- Ganong, W. F.—Gold, N. I.—Hume, D. M., Effect of Hypothalamic Lesions on Plasma 17-Hydroxycorticoid Response to Immobilization in the Dog. *Feder. Proc.* 14, 54 (1955).
- Gaudie, R. B.—Anderson, J. R.—Gray, K. G.—Clark, D. H.—Murray, J. P. C.—McNicol, G. P., Precipitin Tests in Thyroid Disease. *Lancet* 273, 977 (1957).
- Генес, С. Г., О центрально-нервном механизме действия гормонов. *Усп. совр. биологии* 2, 229 (1953).
- Gergely, I., Beiträge zur Rolle der Schilddrüse und des Nervensystems bei der chemischen Wärmeregulation. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 202, 597 (1943).
- Getzowa, S., Über die Glandula parathyreoidea, intrathyreoideale Zellhaufen derselben und Reste des postbranchialen Körpers. *Virchows Arch. path. Anat.* 188, 181 (1907).

- Gibson, J. G. jr. — Harris, A. W., Clinical Studies of the Blood Volume; Hyperthyroidism and Myxedema. *J. clin. Invest.* 18, 59 (1939).
- Gildea, E. F. — Man, E. B. — Peters, J. P., Serum Lipoids and Proteins in Hypothyroidism. *J. clin. Invest.* 18, 739 (1939).
- Glass, S. J., Case of Myxedema with Macrocytic Anemia Successfully Treated with Thyroid and Testosterone. *J. clin. Endocr.* 3, 421 (1943).
- De Graeff, J. — Wicht, C. L. — Querido, A., Metabolic Effects of Intravenous Triiodothyroacetic Acid in Primary Myxedema. *J. clin. Endocr. Metab.* 17, 328 (1957).
- Graham, A., Malignant Epithelial Tumors of the Thyroid with Special Reference to Invasion of Blood Vessels. *Surg. Gynec. Obstet.* 39, 781 (1924).
- Green, A. M., Iodine and Cholesterol Metabolism in Patients with Primary Myxedema; Clinical and Experimental Study with Report of Results of Treatment. *Arch. Intern. Med.* 67, 114 (1941).
- Greene, R. B. — Crooke, D. M. — Birt, R., The Plasma Proteins in Thyroid Disorders. *J. clin. Endocr. Metab.* 18, 99 (1958).
- Greer, M. A., The Role of the Hypothalamus in the Control of Thyroid Function. *J. clin. Endocr. Metab.* 12, 1259 (1952).
- Greer, M. A. — Ettlinger, M. G. — Astwood, E. B., Dietary Factors in the Pathogenesis of Simple Goiter. *J. clin. Endocr.* 9, 1069 (1949).
- Greif, S., Zur Pathogenese und Therapie des malignen Exophthalmus. *Klin. Med. (Wien)* 6, 395 (1951).
- Griffiths, W. J., Insulin Resistance and Diagnosis of Thyroid Disease. *Quart. J. Med.* 8, 23 (1939).
- Gross, J. — Ford, D. F. — Symchowicz, S. — Horton, J. H., The Distribution and Metabolism of Thyroid Hormones. Ciba Foundation. Colloquia on Endocrinology Vol. 10, 182, J. and A. Churchill Ltd. London 1957.
- Gudernatsch, J. F., Fütterungsversuche an Amphibienlarven. *Zbl. Physiol.* 26, 323 (1912).
- Gull, W. W., On a Cretinoid State Supervening in Adult Life in Women., *Tr. Clin. Soc. London* 7, 180 (1874).
- Haines, S. F. — Magath, T. B. — Power, M. H., Hippuric Acid Test in Hyperthyroidism. *Ann. Intern. Med.* 14, 1225 (1941).
- Hamilton, J. G. — Soley, M. H. — Reilly, W. A. — Eichorn, K. B., Radioactive Iodine Studies in Childhood Hypothyroidism. *Amer. J. Dis. Child.* 66, 495 (1943).
- Hamolsky, M. L., The Plasma Protein-Thyroid Hormone Complex in Thyrotoxicosis vs. Euthyroidism in Man. (Abstract.) *J. clin. Invest.* 34, 914 (1955).
- Hamolsky, M. L. — Stein, M. — Freedberg, A. S., The Thyroid Hormone-Plasma Protein Complex in Man II. A New in Vitro Method for Study of Uptake of Labelled Hormonal Components by Human Erythrocytes. *J. clin. Endocr. Metab.* 17, 33 (1957).
- Hamolsky, M. L. — Godoletz, A. — Freedberg, A. S., The Plasma Protein-Thyroid Hormone Complex in Man. III. Further Studies on the Use of the in vitro Red Blood Cell Uptake of J^{131} -1-trijodothyronine as a Diagnostic Test of Thyroid Function. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 103 (1959).
- Hanssen, P., In Medical and Physiological Papers Dedicated to Dr. H. C. Hagedorn. Myxedema and Ascites. *Acta med. scand. Suppl.* 90, 277 (1938).
- Hare, H. F. — Simpson, H. N., Tuberculosis of the Thyroid Gland; Report of Two Cases. *Lahey Clin. Bull.* 2, 123 (1941).
- Hare, H. F. — Salzman, F. A., Cancer of the Thyroid; 10 to 20 Year Follow-up. *Amer. J. Roentgenol.* 63, 881 (1950).
- Harris, G. W., Hypothalamic Control of the Anterior Lobe of the Hypophysis. Hypothalamic-Hypophysial Interrelationships. 31. Charles C. Thomas Publisher, Springfield, Illinois, USA 1956.
- Hashimoto, H., Zur Kenntnis der lymphomatösen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa). *Arch. klin. Chir.* 97, 219 (1912).
- Hashimoto, H., Influence of Thyroid Feeding upon Physiological Action of Pancreas. *Endocrinology* 4, 56 (1920).
- Hedrich, W., Kreatininstoffwechsel bei M. Basedowi und Hyperthyreosen. (Zugleich ein Versuch die strahlenresistenten Fälle zu erkennen, nebst einem Beitrage zur Frage: Senkungsreaktion und M. Basedow). *Dtsch. Arch. klin. Med.* 171, 27 (1931).
- Hellman, L. — Bradlow, H. L. — Zumoff, B. — Fukushima, D. K. — Gallagher, T. F., Thyroid-Androgen Interrelations and the Hypercholesteremic Effect of Androsterone. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 936 (1959).
- Herring, P. T., The Effects of Thyroidectomy upon the Mammalian Pituitary. *Quart. J. exp. Physiol.* 1, 281 (1908).

- Herring, P. T., Influence of Thyroids on Functions of Suprarenals. *Endocrinology* 4, 577 (1920).
- Hertoghe, E., De thymothyriodie bénigne chronique, ou myxoedème fruste. *Bull. Acad. Roy. Méd. Belgique.* 13, 231 (1899).
- Hertz, S.—Lerman, J., Blood Picture in Exophthalmic Goitre and its Changes Resulting from Iodine and Operation. Study by Means of Supravital Technique. *J. clin. Invest.* 17, 1179 (1932).
- Hertz, S.—Oastler, E. G., Assay of Blood and Urine for Thyrotropic Hormon in Thyrotoxicosis ad Myxedema. *Endocrinology* 20, 520 (1936).
- Hertz, S.—Roberts, A., Radioactive Iodine as Indicator in Thyroid Physiology; Use of Radioactive Iodine in Differential Diagnosis of 2 Types of Graves' Disease. *J. clin. Invest.* 21, 31 (1942).
- Hertz, S.—Roberts, A.—Salter, W. T., Radioactive Iodine as an Indicator in Thyroid Physiology; IV. The Metabolism of Iodine in Graves' Disease. *J. clin. Invest.* 21, 25 (1942).
- Higgins, G. M., Study of Goitrogen Promizole, with Reference to Thyroid Metabolism and Blood. *Amer. J. med. Sci.* 210, 347 (1945).
- Hill, A. M.—Webber, J. E., Serum Phosphatase Values in Children, Showing Retardation in Osseous Development and Low Metabolic Rates. *J. Pediat.* 22, 325 (1943).
- Hoefler, W., *Hercules medicus sive locorum communium liber.* Vienna 1657.
- Hoffmann-Credner, D., Das Thyroxinbindungsvermögen des Serums als Diagnosticum bei Funktionsstörungen der subtotal resezierten Schilddrüse. *Klin. Wschr.* 35, 121 (1957).
- Hohlweg, W.—Junkmann, K., Über die Beziehungen zwischen Hypophysenvorderlappen und Schilddrüse. *Arch. ges. Physiol.* 232, 148 (1933).
- Hoskins, R. G., Thyroid Secretion as a Factor in Adrenal Activity. *JAMA* 55, 1724 (1910).
- Howard, C. P., Myxedema: A Study. *JAMA* 48, 1226 (1907).
- Hunter, D., The Significance to Clinical Medicine of Studies in Calcium and Phosphorus Metabolism. *Lancet* 1, 945 (1930).
- Hurxthal, L. M., Blood Cholesterol and Thyroid Disease; Myxedema and Hypercholesteremia. *Arch. Intern. Med.* 53, 762 (1934).
- Hurxthal, L. M.—Hunt, H. M., Clinical Relationship of Blood Cholesterol with Summary of our Present Knowledge of Cholesterol Metabolism. *Ann. Intern. Med.* 9, 717 (1935).
- Hurxthal, L. M.—Simpson, H. N., Hypothyroidism; Hypercholesterolemia. *J. clin. Endocr.* 1, 450 (1941).
- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., *Clinical Endocrinology.* 437. Lippincott J. B. Comp., Philadelphia 1953.
- Hürthle, K., Beiträge zur Kenntnis des Sekretionsvorganges in der Schilddrüse. *Arch. ges. Physiol.* 56, 1 (1894).
- Hydovitz, J. D.—Arons, W. L., Effect of Thyrotropin on the Pattern of Thyroid Hormones in Plasma. *J. clin. Endocr. Metab.* 17, 1332 (1957).
- Ingalls, Th. H., Etiology of Mongolism; Epidemiologic and Teratologic Implications. *Amer. J. Dis. Child.* 74, 147 (1947).
- Ingle, D. J.—Higgins, G. M., Effect of Thyroxine on Extent of Regeneration in Enucleated Adrenal Gland of Rat. *Endocrinology* 23, 419 (1938).
- Issekutz, B., Über den Angriffspunkt des Thyroxins. *Wien, klin. Wschr.* 48, 1325 (1935).
- Issekutz, B.—Dirner, Z., Wirkungsort des Thyroxins. IV. *Mitt. Arch. exp. Path. Pharmak.* 185, 685 (1937).
- Issekutz, B.—Leinzinger, M.—Dirner, Z.—Issekutz, B. jun., A thyroxin hatásmodja (Mechanismus действия тироксина). *Orv. Hetilap* 87, 567 (1937).
- Issekutz, B.—Leinzinger, M.—Issekutz, B. jun., Wirkungsort des Thyroxins. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 185, 673 (1937).
- Issekutz, B.—Harangozó—Oroszy, M., Über Beeinflussung der Wirkung von Adrenalin auf der Gasstoffwechsel durch die Schilddrüse und Lymphaticolytica. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 199, 292 (1942).
- Issekutz, B.—Kovari, F., Über die Wirkung von Novokain auf den Stoffwechsel. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 200, 156 (1942).
- Issekutz, B. jun., Die Wärmeregulation nach Halsmarkdurchschneidung. *Pflügers Arch.* 247, 204 (1943).
- Issekutz, B. jun.—Tukats-Leinzinger, M.—Issekutz, A. M., Über die Wirkung des Thyroxins, β -Phenylisopropylamins und des Adrenalins auf den Gasstoffwechsel des Försches. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 201, 334 (1943).
- Issekutz, B. jun.—Genersich, P.—Komlós, E., Antagonismus zwischen Thyroxin und Morphin-Scopolamin. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 205, 415 (1948).
- Issekutz, B. jun.—Gergely, J., Wirkung der Morphin-Scopolaminarkose auf den Stoffwechsel. *Arch. exp. Path. Pharmak.* 205, 399 (1948).

- Issekutz, B. jun. — Murányi, A.*, Über die Wirkung der Morphin-Scopolaminnarkose auf die zentral und peripher bedingte Stoffwechselsteigerung. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 205, 406 (1948).
- Iversen, K.*, Temporary Rise in the Frequency of Thyrotoxicosis in Denmark 1941/45. *Rosentilde und Bagger*. Copenhagen 1948.
- Jamney, N. W. — Isaacson, V. I.*, Blood Sugar in Endocrine Diseases. *Arch. Intern. Med.* 22, 160 (1918).
- Jeandelize, P. — Lucien, M. — Perisot, J.*, Modifications du poids du thymus après la thyroïdectomie chez le lapin. *C. R. Soc. biol.* 66, 942 (1909).
- Jensen, J. M. — Clark, D. E.*, Localization of Radioactive 1-Thyrosine in Neurohypophysis. *J. Lab. clin. Med.* 38, 663 (1951); цит. Augenblicklicher Stand der Jodmangeltheorie des Kropfes. *Schweiz. med. Wschr.* 88, 25 (1958).
- Johnson, P. C. — Beierwaltes, W. H.*, Reliability of Scintiscanning Nodular Goiters in Judging the Presence or Absence of Carcinoma. *J. Clin. Endocrinol.* 15, 865 (1955).
- Jones, M. S.*, Study of Thyrotropic Hormone in Clinical States. *Endocrinology* 24, 665 (1939).
- Jones, R. M.*, Human Sternal Bone Marrow in Hyperthyroid and Myxedematous States. *Amer. J. med. Sci.* 200, 211 (1940).
- Jones, G. E. S. — Delfs, E. — Foote, E. C.*, The Effects of Thyiourical Hypothyroidism on Reproduction in the Rat. *Endocrinology* 39, 337 (1946).
- Joslin, E. P. — Lahely, F. H.*, Diabetes and Hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* 176, 1 (1928).
- Julesz, M. — Kovács, K. — Dávid, M. A. — Macher, A.*, The Effect of Hyaluronidase on the Neuroendocrine System. The I. Internat. Endocrinol. Congress in Copenhagen. Short Communication. 164 (1960).
- Julesz, M. — Szatmári, É. — Holló, I. — Szuszekár, J.*, Hyaluronidase als antithyreotroper Faktor. *Acta. Med. Suppl.* 1, 6, 52 (1954).
- Julesz, M. — Szatmári, É. — Holló, I. — Farkas, K.*, Неопубликованные данные. 1955.
- Junet, R.*, Une forme rare d'hyperthyroïdisme; l'hyperostose de la route crânienne des acromégaliques hyperthyroïdiens (Syndrome Troell — Junet). *Helv. Med. Acta* 22, 167 (1955).
- Keating, F. R.*, Metabolic Insufficiency. *J. clin. Endocr. Metab.* 18, 531 (1958).
- Keating, F. R. jun. — Power, M. H. — Berkson, J. — Haines, S. F.*, The Urinary Excretion of Radioiodine in Various Thyroid States. *J. clin. Invest.* 26, 1138 (1947).
- Kendle, F. W.*, Case of Precocious Puberty in a Female Cretin. *Brit. med. J.* 1, 246 (1905).
- Kennedy, T. H.*, Thioureas as Goitrogenic Substance. *Nature (Lond.)* 150, 233 (1940).
- Kepler, E. J. — Boothby, W. M.*, Creatinuria in Hyperthyroidism. *Amer. J. med. Sci.* 182, 476 (1931).
- Kinsell, L. W. — Hertz, S. — Reifstein, E. C.*, Effect of Testosterone Compounds upon Nitrogen Balance and Creatine Excretion in Patients with Thyrotoxicosis. *J. clin. Invest.* 23, 880 (1944).
- Kirkwood, R.*, цит. *Kriss, J. P. — Carnes, W. H. — Cross, R. T.*, *JAMA* 157, 117 (1955).
- Kissin, M. — Bakst, H.*, Co-Existing Myxedema and Hyperparathyroidism: Case Report. *J. clin. Endocr.* 7, 152 (1947).
- Klassen, K. P. — Curtis, G. M.*, Tuberculous Abscess of the Thyroid Gland. *Surgery* 17, 552 (1945).
- Klinefelter, H. F. jun. — Albright, F. — Griswold, G. C.*, Experience with Quantitative Test for Normal or Decreased Amounts of Follicle Stimulating Hormone in Urine in Endocrinological Diagnosis. *J. clin. Endocr.* 3, 529 (1943).
- Klostermeyer, W.*, Über den progressiven oder malignen Exophthalmus. *Chirurg.* 23, 522 (1952).
- Kocher, T.*, Das Blutbild bei Cachexia thyreopriva (Myxödem-Cretinoide Zustände). *Arch. klin. Chir.* 99, 280 (1912).
- Kocher, E. T.*, Über Kropfexstirpationen und ihre Folgen. *Arch. klin. Chir.* 29, 254 (1883).
- Kokas, F. — Sztankay Cs. — Hittner, I.*, Die Bedeutung des Hypophysen-Nebennierenrindensystems in der chirurgischen Behandlung der Basedow-Kranken. *Therapia (Bp.)* 1 (1955).
- Komor, K. — Garas, Zs.*, Altatásban végzett anyagcserevizsgálat differentialdiagnosztikai jelentősége (Значение определения основного обмена под наркозом с точки зрения дифференциальной диагностики). *Orv. Hetilap* 95, 424 (1955).
- Komor, K. — Garas, Zs.*, A chlorpromazin alkalmazása a magas alapanyagcseréjű betegek elkülönítő kórismézésében (Применение хлорпромазина в дифференциальной диагностике у больных с повышенным основным обменом). *Orv. Hetilap* 97, 888 (1956).
- Korányi, S.*, Лекции на практике.
- Kracht*: цит. *Bansi, H. W.*, Physiologie und Pathologie des Jodstoffwechsels. *Die Heilkunst.* 65, 3 (1952).

- Kuriyama, S., Thyroid and Carbohydrate Metabolism. *Amer. J. Physiol.* 43, 481 (1917).
- Kuriyama, S., Thyroid and Liver Glycogen. *J. biol. Chem.* 33, 193 (1918).
- Kurland, G. S.—Bustos, J. G.—Hamolsky, M. W.—Freedberg, A. S., Studies in Non-Myxoedematous Hypometabolism. II. Turnover of J. 131 Labelled Thyroxin after Intravenous Infusion. *J. clin. Endocr. Metab.* 17, 1365 (1957).
- Kurland, G. S.—Hamosky, M. W.—Freedberg, A. S., Studies in Non-Myxoedematous Hypometabolism. *J. clin. Endocr. Metab.* 15, 1354 (1955).
- Lachiver, F.—Leloup, J., Sur l'importance du rapport monoiodotyrosine-diiodotyrosine dans la biosynthese des hormones thyreoidiennes. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 241, 573 (1955).
- Lahey, F. H.—Hare, H. F.—Warren, S., Carcinoma of Thyroid. *Ann. Surg.* 112, 977 (1940).
- Langhans, T., Über die epithelialen Formen der malignen Struma. *Virchows Arch. path. Anat.* 189, 69 (1907).
- Läwen, A., Zur Kenntnis der Wachstumsstörungen am Kretinenskelett. *Dtsch. Z. Chir.* 101, 454 (1909).
- Leatham, J. H., Plasma Protein Concentrations and Organ Weights of Rats on High Protein Diet. *Endocrinology* 37, 157 (1945).
- Lerman, J.—Clark, R. J.—Means, J. H., Heart in Myxedema; Electrocardiograms and Roentgen-Ray Measurements before and after Therapy. *Ann. Intern. Med.* 6, 1251 (1933).
- Lerman, J.—Clark, R. J.—Means, J. H., Further Observations on the Heart in Myxedema. *Ann. Intern. med.* 8, 82 (1934).
- Lerman, J.—Salter, W. T., The Relief of Myxoedema with Proteins of Extrathyroidal Origin. *Endocrinology* 25, 712 (1939).
- Lerman, J.—Jones, H. W.—Calkins, E., Studies on Two Sporadic Cretinous Brothers with Goiter, together with some Remarks on the Relation of Hyperplasia to Neoplasia. *Ann. Intern. Med.* 25, 677 (1946).
- Lerman, J.—Pitt-Rivers, R., Physiologic Activity of Triiodo- and Tetraiodothyroacetic Acid in Human Myxedema. *J. clin. Endocr. Metab.* 16, 1470 (1956).
- Levi, L.—Rotschild, H. De, Hypothyroidie et auto-infections à répétition. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 60, 797 (1906).
- Levine, M. D., Mucolytic Activity of Thyroid Gland. *J. Endocr.* 6, 288 (1950).
- Lewis, L. A.—McCullagh, E. P., Electrophoretic Analysis of Plasma Proteins in Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Amer. J. Med. Sci.* 208, 727 (1944).
- Lichtman, S. S., Liver Function in Hyperthyroidism, with Special Reference to Galactose Tolerance Test. *Ann. Intern. Med.* 14, 1199 (1941).
- Loeb, L.—Fredman, H., Long Continued Injections of Acid Extract of Anterior Pituitary on Thyroid Gland and Sex Organs. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 29, 172 (1931).
- Looser, E., Über die Ossifikationsstörungen bei Kretinismus. *Verh. Dtsch. path. Ges.* 24, 352 (1929).
- Lowenstein, B. E.—Burger, M.—Hinton, J. W., Proteinbound Plasma Iodine in Patients with Thyroid Disease; Correlation with Basal Heat Production. *J. clin. Endocr.* 4, 268 (1944).
- Lowenstein, B. E.—Burger, M.—Hinton, J. W.—Lough, W. G. Member, S., Protein-Bound Plasma-Iodine in Patients with Thyroid Disease; Effect of Thiouracil. *J. clin. Endocr.* 5, 181 (1945).
- Ludwig, A. W.—Boas, N. F.—Soffer, L. I., Role of Mucopolysaccharides in Pathogenesis of Experimental Exophthalmos. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 73, 137 (1950).
- Lueders, C. W., Laboratory Methods in Diagnosis of Hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.* 24, 432 (1919).
- Luxton, R. W.—Cook, R. T., Hashimoto's Struma Lymphomatosa. Diagnostic Value and Significance of Serum Flocculation Reactions. *Lancet* 272, 105 (1956).
- MacDonald, C. B., Treatment of Graves' Disease with Pancreatic Extract. *Brit. med. J.* 2, 660 (1937).
- McGirr, E. M.—Hutchison, J. H., Dysgenesis of the Thyroid Gland as a Cause of Cretinism and Juvenile Myxedema. *J. clin. Endocr. Metab.* 15, 668 (1955).
- Mackenzie, J. B.—Mackenzie, C. G.—McCollum, E. V., Effect of Sulfanylguanidine on Thyroid of Rat. *Science* 94, 518 (1941).
- MacLagan, N. F., Galactose Tolerance in Jaundice and Hyperthyroidism. *Proc. roy. Soc. Med.* 34, 602 (1941).
- MacLagan, N. F.—Reid, D., The Deiodination of Thyroid Hormones in vitro. *Ciba Found. Colloquia on Endocrinology*, Vol. 10., S. 190. J. and A. Churchill Ltd., London 1957.
- Maddock, W. G.—Pedersen, S.—Coller, F. A., Studies of Blood Chemistry in Thyroid Crisis. *JAMA* 109, 2130 (1937).
- Mahoney, W.—Sheehan, D., Effect of Total Thyroidectomy upon Experimental Diabetes Insipidus in Dogs. *Amer. J. Physiol.* 112, 250 (1935).

- Mai, H.—Schaper, G., Beitrag zur Klinik der Hyperthyreose. Studie über die nach langdauernder Thyreoidin-Behandlung erreichte Intelligenz und über das Verhalten des Hirnstrombildes. *Ann. paediat. (Basel)* 180, Separatum. 180, 65 (1953).
- Man, E. B.—Gildea, E. F.—Peters, J. P., Serum Lipoids and Proteins in Hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* 19, 43 (1940).
- Man, E. B.—Smirnow, A. E.—Gildea, E. F.—Peters, J. P., Serum Iodine Fractions in Hyperthyroidism. *J. clin. Invest.* 21, 771 (1942).
- Mansfeld, G., Die Hormone der Schilddrüse und ihre Wirkungen. Benno Schwabe U. C. o. Basel. Danubia Verlag. Budapest 1943.
- Marine, D., Physiology and Principal Interrelations of Thyroid. *J. amer. med. Ass.* 104, 2250 (1935a).
- Marine, D., The Physiology and Principal Interrelations of the Thyroid. In *Glandular Physiology and Therapy Symposium*. Chapter XXI. 315 (1935b).
- Marine, D.—Lenhart, C. H., Colloid Glands (Goitres): Their Etiology and Physiological Significance. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 20, 131 (1909b).
- Marine, D.—Lenhart, C. H., Further Observations on the Relation of Iodine to the Structure of the Thyroid Gland in the Sheep, Hog and Ox. *Arch. Intern. Med.* 3, 66 (1909a).
- Marine, D.—Manley, O. T.—Baumann, E. J., Influence of Thyroidectomy, Gonadectomy, Suprarenalectomy and Splenectomy on Thymus Gland of Rabbits. *J. exp. Med.* 40, 429 (1924).
- Marine, D.—Rosen, S. H., Exophthalmos of Graves' Disease. Its Experimental Production and Significance. *Amer. J. med. Sci.* 188, 565 (1934).
- Marine, D.—Rosen, S. H., Urinary Excretion of Capon Comb Growth Promoting Substances in Graves Disease and Myxedema and Modification Following Iodine and Dessicated Thyroid Therapy. *J. Mt. Sinai Hosp.* 8, 811 (1942).
- Marine, D.—Rosen, S. H.—Spark, C., Effect of Iodine and Dessicated Thyroid on Anterior Pituitary of Goitrous and Thyroidectomized Rabbits. *Proc. Soc. exp. biol. (N. Y.)* 32, 803 (1935).
- Marine, D.—Spence, A. W.—Cipra, A., Production of Goitre and Exophthalmos in Rabbits by Administration of Cyanide. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 29, 922 (1932).
- Marine, D.—Williams, W. W., Relation of Iodine to the Structure of the Thyroid Gland. *Arch. Intern. Med.* 1, 349 (1908).
- Marsh, H. E., Myxedematous Ascites Removed by Thyroid Extract. *Amer. J. med. Sci.* 172, 585 (1926).
- Marzullo, E. R.—Franco, S., Myxedema with Multiple Serous Effusions and Cardiac Involvement (Myxedema Heart); Case Report. *Amer Heart J.* 17, 368 (1939).
- McAdams, G. B.—Salter, W. T., Comparative Tests of Thyroid Function. *Ann. Intern. Med.* 36, 1198 (1952).
- McArthur, J. W.—Rawson, R. W.—Means, J. H.—Cope, O., Thyrotoxic Crisis; Analysis of 36 Cases Seen at Massachusetts General Hospital during Past 25 Years. *JAMA* 134, 868 (1947).
- McCarrison, R., The Thyroid Gland in Health and Disease 141—146. New York, Wood (1918).
- McCarrison, R., Problem of Endemic Goitre. *Brit. med. J.* 1, 29 (1937).
- McCullagh, E. P.—Dunlap, J. H., Blood Picture in Hyperthyroidism and in Hypothyroidism. *J. Lab. clin. med.* 17, 1060 (1932).
- McCullagh, E. P.—McCullagh, D. R., Clinical Experiences in the Use of Determinations of Blood Iodine. *Arch. Intern. Med.* 57, 1061 (1936).
- McGirr, E. M.—Hutchison, J. H.—Clement, W. E., Sporadic Nonendemic Goitrous Cretinism Identification and Significance of Monoiodothyrosine and Diiodothyrosine in Serum and Urine. *Lancet* 2, 906 (1956).
- Means, J. H., Hyperophthalmopathic Graves' Disease. *Ann. Intern. Med.* 23, 779 (1945).
- Means, J. H., The Thyroid and Its Diseases. (2nd ed.) J. B. Lippincott, Philadelphia 1948.
- Means, J. H.—Lerman, J.—Castle, W. B., The Coexistence of Myxedema and Pernicious Anemia. *New Engl. J. Med.* 204, 243 (1931).
- Meissner, W. A.—Lahey, F. H., Cancer of the Thyroid in a Thyroid Clinic. *J. clin. Endocr.* 8, 749 (1948).
- Mendershausen, A., Histologische Untersuchungen der endokrinen Organe bei perniziöser Anämie. *Klin. Wschr.* 4, 2105 (1925).
- Menkin, V., Relative Lymphocytosis in Hyperthyroidism. *Arch. Intern. Med.* 42, 419 (1928).
- Mess, B., Die Rolle der Nuclei Habenulae bei der auf erhöhten Thyroxin-Blutspiegel eintretenden zentralnervösen Hemmung der thyreotropen Aktivität des Hypophysenvorderlappens. *Endokrinologie* 37, 104 (1959).

- Meulengracht, E., Epidemiologic Aspects of Thyrotoxicosis. *Arch. Intern. Med.* 83, 119 (1949).
- Meyer O. O. — McTiernan, C. — Aub, J. C., Effect of Thyroxin upon Metabolism of Isolated Normal and Malignant Tissue. *J. clin. Invest.* 12, 723 (1933).
- Mollaret, P. — Sigwald, D. J., Hypertrophie musculaire généralisée de l'adulte a constitution rapide et mixoedème fruste concomitants, cliniquement guéris par le traitement thyroïdien; le problème des dystrophies musculaires des hypothyroïdiens. *Rev. neurol. (Paris)* 71, 513 (1939).
- Money, W. L., The Effects of Chronic Treatment with Thiouracil on the Thyroid Gland of the White Rat. *Anat. Rec.* 96, 544 (1946).
- Moses, L. E., Mechanism of Effect of Hyperthyroidism on Cardiac Glycogen. *Amer. J. Physiol.* 142, 686 (1944).
- Möbius, P. J., Über Insuffizienz der Convergenz bei Morbus Basedowii. *Zentralbl. Nervenheilk.* 9, 356 (1886).
- Mussio Fournier, J. C. — Cerviño, J. M. — Bazzano, J. J., Myxedematous Dropsy; Report on Case of Myxedema with Congestive Heart Failure and Serous Effusions with High Protein Content. *J. Clin. Endocr.* 6, 758 (1946).
- Myant, N. B. — Pochin, E. E., Metabolism of Radiothyroxine in Man. *Clin. Sci.* 9, 421 (1950).
- Paley, K. R. — Sobel, E. J. — Yallow, R. S., A comparison of the Thyroidal Plasma J^{131} Clearance and the Plasma Protein Bound J^{131} Tests for the Diagnosis of Hyperthyroidism. *J. Clin. Endocrinol.* 15, 995 (1955).
- Palmer, W. W., The Effect of Iodine on Creatinuria in Hyperthyroidism. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 25, 229 (1927).
- Paracelsus, A. P. Th. B. ab Hohenheim, Opera omnia. Zetzner, Strassburg 1603.
- Parry, C. H. I., Enlargement of the Thyroid Gland in connection with Enlargement and Palpitation of the Heart. In Collections from Unpublished Medical Writings. Vol. 2. (1825) 111. London 1825, Underwood.
- Paschkis, K. E. — Rakoff, A. E. — Cantarow, A., Clinical Endocrinology. Cassel and Comp. Limit., 146. 1954.
- Pemberton, J. De J. — Lovelace, W. R. jun., Malignant Lesions of the Thyroid Gland. *S. Clin. North America* 21, 1037 (1941).
- Perkin, H. J. — Hurxthal, L. M., Fractionation of Iodine of Blood in Thyroid Disease. *J. clin. Invest.* 18, 733 (1939).
- Perkin, H. J. — Lahey, F. H., Level of Iodine in Blood. *Arch. Intern. Med.* 65, 882 (1940).
- Perlmutter, M. — Slater, S. L., Therapeutic Implications of the Avidity of Solitary Thyroid Nodules for J^{131} . *J. Clin. Endocrinol.* 15, 835 (1955).
- Peters, J. P. — Man, E. B., Interrelations of Serum Lipids in Patients with Thyroid Disease. *J. Clin. Invest.* 22, 715 (1943).
- Pitt-Rivers, R., Physiological Activity of the Acetic Acid Analogues of Some Iodinated Thyronines. *Lancet* 265, 234 (1953).
- Plummer, H. S., Hyperplastic and Non-Hyperplastic Goiter. *JAMA* 61, 650 (1913).
- Poncher, H. G. — Visschner, M. B. — Woodward, H., Creatine Metabolism in Children with Hypothyroidism. *JAMA* 102, 1132 (1934).
- Puppel, I. D. — Curtis, G. M., Calcium and Iodine Metabolism in Thyroid Disease. *Arch. Intern. Med.* 58, 957 (1936).
- Puppel, I. D. — Curtis, G. M., Balance in Nodular Goitre. *J. clin. Invest.* 17, 729 (1938).
- Purves, H. D. — Griesbach, W. E., Studies on Experimental Goitre; Thyroid Tumours in Rats Treated with Thiourea. *Brit. J. exp. Path.* 28, 46 (1947).
- Radnót, M., Neuroendokrine Beziehungen zur Ophthalmologie. *Akadémiai Kiadó, Budapest* 1961.
- Radnót, M., Реферат, зачитанный на конференции по вопросам злокачественного экзофтальма. 1953.
- Radwin, L. S. — Michelson, P. — Melnick, J. — Gottfried, S., Blood Lipid Partition in Hypothyroidism of Children. *Amer. J. Dis. Child.* 60, 1120 (1940).
- Randall, R. V. — Lorenz, N. — Albert, A., Effect of Hypophysectomy on Uptake of Radioactive Iodine by Thyroid of Rat. *Endocrinology* 48, 339 (1951).
- Rapport, R. L. — Curties, G. M., The Clinical Significance of the Blood Iodine. *J. clin. Endocr.* 10, 735 (1950).
- Rapport, R. L. — Curtis, G. M. — Simcox, S. J., The Somnolent Metabolic Rate (SMR) as an Aid in the Differential Diagnosis of Thyroid Dysfunction. *J. clin. Endocr.* 11, 1549 (1951).
- Rawson, R. W., Physiological Reactions of Thyroid-Stimulating Hormone. *Ann. New York Acad. Sc.* 50, 491 (1949).
- Rawson, R. W. — McArthur, J. W. — Dobyns, B. M. — Fluharty, R. G. — Cope, O., Thyroid Tumors Bening and Malignant. *Trans. Amer. Ass. Study of Goiter.* 187 (1947).

- Rawson, R. W.—Starr, P., Direct Measurement of Height of Thyroid Epithelium; Method of Assay of Thyrotropic Substance; Clinical Application. *Arch. Intern. Med.* 67, 726 (1938).
- Rawson, R. W.—McArthur, J. W., Radioiodine; its Use as a Tool in the Study of Thyroid Physiology. *J. clin. Endocr.* 7, 235 (1947).
- Reforzo Membrives, J., Thyroid Inhibiting Action of Hypophyses of Rats Fed with Thyroid. *Endocrinology* 32, 263 (1943).
- Regan, J. F.—Wilder, R. M., Hyperthyroidism and Diabetes. *Arch. Intern. Med.* 65, 1116 (1940).
- Reilly, W. A.—Smyth, F. S., Cretinoid Epiphyseal Dysgenesis. *J. Pediat.* 11, 786 (1937).
- Reineke, E. P.—Turner, C. W., Thyroidal Action of Synthetic Thyroprotein, *J. clin. Endocr.* 3, 1 (1943).
- Reverdin, J. L., Communication sur les accidents consécutifs à l'ablation totale du goitre. *Rev. méd. Suisse Rom.* 2, 539 (1882).
- Riedel, B. M. C. L., Die chronische, zur Bildung eisenharter Tumoren führende Entzündung der Schilddrüse. *Verh. dtsch. Ges. Chir.* 25, 101 (1896); 16, 127 (1897).
- Riedel, B., Über Verlauf und Ausgang der Strumitis chronica. *Münch. med. Wschr.* 57, 1946 (1910).
- Riggs, D. S.—Man, E. B.—Winkler, A. W., Serum Iodine of Euthyroid Subjects Treated with Desiccated Thyroid. *J. clin. Invest.* 24, 722 (1945).
- Robbins, R. L., Experience with in Vitro Erythrocyte Uptake of J^{131} Labelled 1-Triiodothyronine in a Routine Clinical Laboratory. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 1292 (1959).
- Robertis, E. De, Assay of Thyrotropic Hormone. *J. clin. Endocr.* 8, 956 (1948).
- Robertson, J. D., Calcium and Phosphorus Excretion in Thyrotoxicosis and Myxedema. *Lancet* 1, 672 (1942).
- Roche, J.—Lissitzky, S. — Michel, R., Caracterisation de la monoiodohistidine et de la diiodothyronine dans la thyroglobuline marquée. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 232, 2047 (1951).
- Roche, J.—Michel, R.—Nunez, J.—Wolf, W., Sur la présence dans le plasma de la 3 : 3'-diiodothyronine—nouvelle hormone thyroïdienne. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 149, 884 (1955).
- Roche, J.—Michel, R.—Wolf, W.—Nunez, J., Sur deux nouveaux constituants hormonaux du corps thyroïde: la 3 : 3'-diiodothyronine et la 3 : 3' : 5'-triiodothyronine. *Biochim. Biophys. Acta* 19, 308 (1956).
- Roche, J.—Michel, R.—Jouan, P., On the Presence of 3 : 5 : 3'-Triiodothyroacetic Acid and 3 : 3'-Diiodothyronine in Rat Muscle and Kidney after Administration of 3 : 5 : 3'-Triiodo-L-thyronine. *Ciba Found. Colloquia on Endocrinology. Vol. 10*, 168, J. and A. Churchill Ltd. London 1957.
- Roger-Palermo, цит. Gy. Hertz, J., On Goitre and Allied Diseases. 16. Copenhagen, Munksgaard and London, Oxford 1943.
- Rogers, W. F. jun.—Asper, S. P. jun.—Williams, R. H., Clinical Significance of Malignant Neoplasmas of the Thyroid Gland. *New Engl. J. Med.* 237, 569 (1947).
- Rogowitch, N., Die Veränderung der Hypophyse nach Entfernung der Schilddrüse. *Beitr. Path. Anat.* 9, 453 (1888—1889).
- Roitt, J. M.—Doniach, D.—Campbell, P. M.—Hudson, R. V., Autoantibodies in Hashimoto's Disease (Lymphadenoid Goitre). *Lancet* 272, 820 (1956).
- Rosenkrantz, J. A.—Bruger, M.—Lockhart, A. J., Studies on Galactose Tolerance with Special Reference to Thyroid Disease., *Amer. J. med. Sci.*, 204, 36 (1942).
- Ross, D. A.—Schwab, R. S., The Cortical Alpha Rhythm in Thyroid Disease. *Endocrinology* 25, 75 (1939).
- Roth, R., Blutuntersuchungen bei Morbus Basedowi. *Dtsch. med. Wschr.* 36, 258 (1910).
- Rupp, J.—Paschkis, K. E., Unveröffentlichte Angabe — цит. Paschkis, K. E. — Rakoff A. E. — Cantarow, A., *Clinical Endocrinology*. 211. Cassel and Company Limited. Hoeber, Harper and Brothers, New York 1954.
- Salmon, T. N., Effect of Thyro-Parathyroidectomy in New-Born Rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 35, 489 (1936).
- Salter, W. T.—Bassett, A. M.—Sappington, T. S., Protein-Bound Iodine in Blood; its Relation to Thyroid Function in 100 Clinical Cases. *Amer. J. med. Sci.* 202, 527 (1941).
- Schilling, J. A., Struma Lymphomatosa, Struma Fibrosa and Thyroiditis. *Surg. Gynec. Obstet.* 81, 533 (1945).
- Schittenhelm, A., Schilddrüsenproblem und Jodstoffwechsel. *Dtsch. med. Wschr.* 58, 803 (1932).
- Schittenhelm, A.—Eisler, B., Thyroxin und Zentralnervensystem (1932): цит. Donhoff, Sz., Kórélettan (Патологическая физиология). 694. Medicina, Budapest 1957.
- Schlesinger, B.—Fischer, O. D., Accelerated Skeletal Development from Thyrotoxicosis and Thyroid Overdosage in Childhood. *Lancet* 2, 289 (1951).

- Scholz, W., Über den Stoffwechsel der Cretinen. *Z. exp. Path. Ther.* 2, 271 (1905).
- Schwartz, A. R., Exophthalmic Goiter in Children; Report of Case in 2 Year Old Child and Review of Literature. *Arch. Pediat.* 62, 214 (1945).
- Schwarz, C., Über die Beziehungen der Schilddrüse zum Blutzuckergehalt und zur Glykogenspeicherung. *Biochem. Z.* 293, 295 (1937).
- Scow, R. O.—Greer, M. A., Effect on Thyroid Gland of Experimental Alteration of Level of Circulating Thyroxine in Mice with Heterotopic Pituitaries. *Endocrinology* 56, 590 (1955). цит. Courrier, R., Contribution to the Regulation of Thyroid Activity. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology. Vol. 10, 21. J. and A. Churchill Ltd. London 1957.
- Selenkow, H. A.—Asper, S. P. jun., Biological Activity of Compounds Structurally Related to Thyroxine. *Physiol. Rev.* 35, 426 (1955).
- Sellers, E. A.—Hill, J. M.—Lee, R. B., Effect of Iodine and Thyroid on the Production of Tumors of the Thyroid and Pituitary by Propylthiouracil. *Endocrinology* 52, (1953).
- Severinghaus, A. E., Cytological Study of Anterior Pituitary of Rat, with Special Reference to Golgi Apparatus and to Cell Relationship. *Anat. Rec.* 57, 149 (1933).
- Severinghaus, A. E.—Smelser, G. K.—Clark, H. M., Anterior Pituitary Changes in Adult Male Rats Following Thyroxin Injections or Thyroid Feeding. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.) 31, 1125 (1934).
- Shaffer, P. A., Excretion of Kreatinin and Kreatin in Health and Disease. *Amer. J. Physiol.* 23, 1 (1908—1909).
- Shorr, E.—Wolff, H. G., The Nature of Muscular Weakness in Graves' Disease. *J. Clin. Invest.* 12, 966 (1933).
- Skanse, B., Radioaktive Iodine; its Use in Studying the Urinary Excretion of Iodine by Humans in Various States of Thyroid Function. *Acta med. scand.* 131, 251 (1948).
- Smesler, G. K., A Comparative Study of Experimental and Clinical Exophthalmos. *Amer. J. Ophthal.* 20, 1189 (1937).
- Soffer, L. J. и сопр., Effect of Iodine and Adrenalin on Thyrotropin in Graves' Disease and in Normal and Thyroidectomized Dogs. *Proc. Soc. exp. Biol.* (N. Y.) 64, 446 (1947).
- Sohval, A. R.—King, F. H.—Reiner, M., Creatine Tolerance Test in Differential Diagnosis of Graves' Disease and Allied Conditions. *Amer. J. med. Sci.* 195, 608 (1938).
- Soley, M. H., Exophthalmos in Patients with Various Types of Goiter. *Arch. Intern. Med.* 70, 206 (1942).
- Sós, J., A pajzsmirigyártalmak közegészségügyi és klinikai kérdései (Общегигиенические и клинические вопросы повреждений щитовидной железы). *MTA. Orv. Tud. Oszt. Közl.* 4, 309 (1953).
- Sós, J.—Szabó, G., A hazai golyvamegelőzés és annak öt éves eredményei (Профилактика зоба и пятилетние результаты ее в Венгрии). *Népegészségügy* 8, (1955).
- Spence, A. W., Hyperthyroidism and thyrotropic Hormone of the Pituitary. *Brit. med. J.* 1, 1277 (1937).
- Stanbury, J. B., Cretinism with Goiter; Case Report. *J. clin. Endocr.* 11, 740 (1951).
- Stanbury, J. B.—Hedge, A. N., Study of Family of Goitrous Cretins. *J. clin. Endocr.* 10, 1471 (1950).
- Stanbury, J. B.—Bronwell, G. L.—Riggs, S. D.—Pekinetti, H.—Castillo, E. Del—Itoizt, J.—Houssay, A.—Trucco, E.—Yaciofand, A. C., The Iodine Deficient Human Thyroid Gland. *J. Clin. Endocrinol.* 12, 191 (1952).
- Stanbury, J. B.—Ohela, K.—Pitt-Rivers, R., Metabolism of Iodine in 2 Goitrous Cretins and in 2 Patients Receiving Methiazole. *J. clin. Endocr. Metab.* 15, 54 (1955).
- Stein, K. F.—Lise, M., Gonad-Stimulating Potency of Pituitary of Hypothyroid Young Male Rats. *Endocrinology* 30, 16 (1942).
- Stenstam, T., Peroral and Intravenous Galactose Test; Comparative Study of their Significance in Different Conditions. *Acta med. scand. Suppl.* 177, 1 (1946).
- Stewart, H. J.—Evans, W. F., Peripheral Blood Flow in Myxedema. *Arch. Intern. med.* 69, 808 (1942).
- Swann, H. G.—Johnson, P. E., Thyroid Function in Diabetes Insipidus in Rat. *Endocrinology* 24, 397 (1939).
- Szabó, G.—Máté, K.—Nagy, E.—Remenár, L., Vizeletjód vizsgálatok alkalmazásának jelentősége a pajzsmirigy megbetegedések diagnosztikájában (Значение анализа йода мочи в диагностике заболеваний щитовидной железы). *Katonatorvosi Szemle* 10, 1045 (1955).
- Szabó, G.—Kertai, P.—Balogh, I. R.—Kneiszl, F., Die Wirkung des sympathischen Nervensystems auf die Funktion der Schilddrüse. *Z. Vit. Horm. Fern. Forsch.* 8, 29 (1956).

- Talbot, F. B.—Moriarty, M., Value of Basal Metabolism in Diagnosis and Treatment of Cretinism. *Amer. J. Dis. Child.* 25, 185 (1923).
- Talbot, N. B., Influence of Thyroid Hormone on Serum Phosphatase. *Endocrinology*, 24, 872 (1939).
- Talbot, N. B.—Hoeffel, G.—Schwachman, H.—Tuohy, E. L., Serum Phosphatase as Aid in Diagnosis of Cretinism and Juvenile Hypothyroidism., *Amer. J. Dis. Child.* 62, 273 (1941).
- Talbot, N. B.—Butler, A. M.—Berman, R. A.—Rodriguez, P. M.—Lachlan, E. A., Excretion of 17-Ketosteroid by Normal and by Abnormal Children. *Amer. J. Dis. Child.* 65, 364 (1943).
- Talbot, N. B.—Albright, F.—Saltzman, A. H.—Zygmuntowicz, A.—Wixom, R., The Excretion of 11-Oxycorticosteroid-like Substances by Normal and Abnormal Subjects. *J. clin. Endocr.* 7, 331 (1947).
- Tanaka, S.—Starr, P., Clinical Observations on Serum Globulin Thyroxin Binding Capacity. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 84 (1959).
- Tata, J. R.—Rall, J. E.—Rawson, R. W., Iodinated Serum Protein in Thyroid Cancer. *J. clin. Endocr. Metab.* 16, 1554 (1956).
- Taylor, S., Carcinoma of the Thyroid. *Postgrad. Med. J.* 27, 54 (1951).
- Taylor, S., The Size of Follicles in Non-toxic Goitre. *Lancet* 1, 175 (1952).
- Taylor, S., Radioactive Iodine. Discussion on the Use of Radioisotopes in Surgery. *Proc. Roy. Soc. Med.* 46, 242 (1953). (Section of Surgery. 34—36).
- Thibault, O., Thyroid Hormones at the Peripheral Tissue Level: Metabolism and Mode of Action. *Ciba Found. Colloquia on Endocrinology* Vol. 10. 230. J. and A. Churchill Ltd., London 1957.
- Thirney, N. A.—Peters, J. P., Mode of Excretion of Creatine Metabolism in Thyroid Disease. *J. clin. Invest.* 22, 595 (1943).
- Thorn, G. W., Creatine Studies in Thyroid Disorders. *Endocrinology* 20, 628 (1936).
- Thorn, G. W.—Eder, H. A., Chronic Thyroxic Myopathy. *Amer. J. Med.* 1, 538 (1946).
- Tobin, C. E., Some Effects of Thyrotropic Hormone on Reproductive System of Normal Thyroidectomized or Adrenalectomized Female Rats. *Endocrinology* 30, 227 (1942).
- Trautmann, A., Hypophyse und Thyreoidektomie. *Frankfurt. Z. Path.* 18, 173 (1916).
- Trotte, W. R., Some Observations on the Clinical Effects of Triiodothyroacetic Acid. *Ciba Found., Colloquia on Endocrinology* Vol. 10, 270. J. and A. Churchill Ltd. London 1957.
- Turner, K. B.—De Lamater, A.—Province, W. D., Observations on Blood Iodine; Blood Iodine in Health, in Thyroid and Cardiorenal Disease, and Leukemia. *J. clin. Invest.* 19, 515 (1940).
- Ucko, H., *Endocrin Diagnosis*. Staples Press. London 1951.
- Uhlenhuth, E.—Schwartzbach, S. S., Die Physiologie des Thyreoaktivators bei Amphibien; I. Beschleunigung der Metamorphose bei den Larven von Salamandern. *Endokrinologie* 15, 329 (1935).
- Uotila, U. U., Regulation of Thyrotropic Function by Thyroxin after Pituitary Stalk Section. *Endocrinology* 26, 129 (1940).
- Vanderlaan, J. E.—Vanderlaan, W. P., Iodine Concentrating Mechanism of the Rat Thyroid and its Inhibition by Thiocyanate. *Endocrinology* 40, 403 (1947).
- Vannotti, A., Anémie de Biermer et hypothyroïse. *Schweiz. Med. Wschr.* 70, 1106 (1940).
- Veil, W. H.—Sturm, A., Jod-Stoffwechsel. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 147, 166 (1925).
- Venning, E. H.—Browne, J. S. L., Excretion of Glycogenic Corticoids and of 17-Ketosteroids on Various Endocrine and other Disorders. *J. clin. Endocr.* 7, 79 (1947).
- Walker, G. A., Amyloid Goiter. *Surg. Gynec. Obstet.* 75, 374. (1942).
- Wallner, E.—Radnót, M., Az ún. paradox exophthalmusról (О т. н. парадоксальном экзофтальме). *Orvostud. Közl.* 4, 578 (1934).
- Wang, E., Clinical and Experimental Investigations on the Creatine Metabolism. *Acta med. scand. Suppl.* 105, 1 (1939).
- Warren, S.—Feldman, J. D., The Nature of Lateral «Aberrant» Thyroid Tumors. *Surg. Gynec. Obstet.* 88, 31 (1949).
- Watson, E. M., Iodine Tolerance Test for Investigation of Thyroid Function. *Endocrinology* 20, 358 (1936).
- Watson, E. M., Relation of Iodine Tolerance to Thyroid Function. *Endocrinology* 22, 528 (1938).
- Watson, C. J.—Craig, D.—Beach, N., Myxoedematous Ascites. *Int Clin.* 4, 176 (1941).
- Wegelin, C., Struma maligna. *Korresp. Bl. Schweiz. Ärz.* 28, 981 (1911).
- Werner, S. C., *The Thyroid*. Hoeber—Harper Book. Second printing. New York 1957.

- Werner, S. C.—Hamilton, H.—Németh, M., Graves' Disease; Hyperthyroidism or Hypopituitarism? *J. clin. Endocr. Metab.* 12, 1561 (1952).
- Werner, S. C.—Stewart, W. B., Hypothyroidism in a Patient with a Pituitary Chromophobe Adenoma and a Fragment of Normal Pituitary. *J. clin. Endocr. Metab.* 18, 266 (1958).
- Weyher, R. F., Myxedema Heart. Advanced Failure with Rapid Recovery. *JAMA* 153, 639 (1953).
- Wilensky, A. O.—Kaufman, P. A., Hürthle Cell Tumor of the Thyroid Gland. *Surg. Gynec. Obstet.* 66, 1 (1938).
- Wilkins, L., Epiphyseal Dysgenesis Associated with Hypothyroidism. *Amer. J. Dis. Child.* 61, 13 (1941).
- Wilkins, L.—Fleischmann, W.—Block, W., Hypothyroidism in Childhood; Sensitivity to Thyroid Medication as Measured by Serum Cholesterol and Creatine Excretion. *J. clin. Endocr.* 1, 14 (1941).
- Wilkins, L.—Fleischmann, W., Effects of Thyroid on Creatine Metabolism with a Discussion of Mechanism of Storage and Excretion of Creatine Bodies. *J. clin. Invest.* 25, 360 (1946).
- Williams, R. H., Thyroid and Adrenal Interrelations with Special Reference to Hypotrichosis Axillaris in Thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* 7, 52 (1947).
- Willis, R. H., Thyroid and Adrenal Interrelations with Special Reference to Hypotrichosis Axillaris in Thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr.* 7, 52 (1947).
- Willis, R. O., Pathology of Tumours. 2. Ed. Butterworth and Co. Ltd. London 1953. 607.
- Winkler, A. W.—Riggs, D. S.—Man, E. B., Serum Iodine in Hypothyroidism before and during Thyroid Therapy. *J. clin. Invest.* 24, 732 (1945).
- Winkler, A. W.—Riggs, D. S.—Thompson, K. W.—Man, E. B., Serum Iodine in Hyperthyroidism, with Particular Reference to Effects of Subtotal Thyroidectomy. *J. clin. Invest.* 25, 404 (1946).
- Youmans, J. B.—Warfield, L. M., Liver Injury in Thyrotoxicosis as Evidenced by Decreased Functional Efficiency. *Arch. Intern. Med.* 37, 1 (1926).
- Zeckwer, I. T.—Davidson, L. W.—Keller, T. B.—Livingood, C. S. jun., Pituitary in Experimental cretenism; Structural Changes in Pituitaries of Thyroidectomized Rats. *Amer. J. Med. Sci.* 190, 145 (1935).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

НОРМАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

В основе функции околощитовидных желез лежит продукция гормона, оказывающего решающее влияние на обмен кальция и фосфора в организме. Отсутствие околощитовидных желез у всех видов позвоночных несовместимо с жизнью.

Гормон околощитовидных желез является соединением белковой природы, еще до сих пор не полученным в кристаллическом виде.

Выяснение деятельности околощитовидных желез осуществлено с помощью классических методов эндокринологических экспериментов: подвергалось изучению действие удаления околощитовидных желез, влияние малых и больших доз гормона околощитовидных желез у экспериментальных животных и у людей. Эти опыты приблизили нас к пониманию клинической картины гипо- и гиперпаратиреозов. За последнее время методики с применением радиоактивных изотопов получили широкое распространение в экспериментальном изучении функции околощитовидных желез.

Каковы будут последствия удаления околощитовидных желез у животных и что случается у человека, если при субтотальной резекции щитовидной железы удаляется слишком большая часть околощитовидных желез? 1. Уменьшается выделение неорганического фосфора с мочой. 2. Одновременно с этим повышается уровень неорганического фосфора сыворотки. 3. Снижается концентрация кальция в сыворотке и 4. Уменьшается выделение кальция с мочой. Кальций содержится в сыворотке в трех фракциях: 1. В непрочном соединении с белками. Эта форма не диффундирует и при нормальном уровне общего белка крови соответствует приблизительно 4 мг% содержания кальция. 2. Кальций, находящийся в растворенном состоянии, составляет около 2 мг% содержания кальция (не ионизированная, но диффундабельная часть). 3. Самая большая фракция состоит из диффундабельного ионизированного кальция, находящегося в форме легко растворимых комплексов, перенасыщенного раствора фосфата и карбоната кальция (5 мг%). Эта последняя, активная в физиологическом отношении фракция и находится под влиянием околощитовидных желез. Под влиянием удаления околощитовидных желез понижается уровень почти исключительно ионизированного кальция.

В сыворотке имеются 3 фракции фосфора: 1. фосфор в липоидах (8 мг%), 2. эфиры фосфора (1 мг%) и 3. неорганический фосфор (3 мг%). Последняя, ионизированная фракция фосфора находится под контролем гормона парашитовидных желез. Между прочим, эта фракция находится еще и под воздействием аденогипофиза (вероятно, посредством гормона роста).

магния в сыворотке (Томсон и сотр., 1932). рН сыворотки изменяется в сторону кислотности (Бреме и сотр., 1927). По последним данным, гормон околощитовидных желез усиливает способность сывороточного альбумина связывать кальций (Мартин и сотр., 1951). После удаления околощитовидных желез у собак наблюдается быстрое падение концентраций фибриногена, альфа-глобулинов и протромбина сыворотки. Если ежедневно давать экстракт околощитовидных желез в количествах, восстанавливающих нормальный уровень кальция в течение 15 дней, то пониженный уровень фибриногена нормализуется уже через 4 дня (Мальмежак и сотр., 1948а, б).

В литературе и до последнего времени остается спорным вопросом механизм влияния гормона околощитовидных желез на обмен кальция и фосфора в организме. Два представления, две школы стоят друг против друга: по мнению первой школы, гормон проявляет свое действие через почки; он подавляет обратное всасывание фосфора в канальцах, тем самым усиливается выделение фосфора, в результате чего понижается уровень фосфора сыворотки. В ответ на это вторично мобилизуются кальций и фосфаты из костей (Албрайт и сотр., 1929; Элсворт, 1932). По данным работ Нейфельда и острудников (1942), экстракт паращитовидных желез не оказывает никакого влияния на животных, лишенных почек. Другие придерживаются того мнения, что гормон паращитовидных желез действует первично на кости (Яффе и сотр., 1931; Яффе, 1933; Томсон и сотр., 1932) и, усиливая активность остеокластов, как бы вымывает кальций из костей путем до сих пор еще неизвестного энзиматического процесса (Томсон и сотр., 1932; Коллип и сотр., 1934; Ингаллс и сотр., 1943).

Большинство исследователей сходятся на том, что в результате воздействия гормона околощитовидных желез усиливается выделение фосфора с мочой. Редко встречающиеся данные, отрицающие усиливающее фосфорный диурез влияние гормона околощитовидных желез, объясняются методическими недостатками (Джахан и сотр., 1948; Майлн, 1951; Дент, 1953).

Более новые данные литературы утверждают, что гормон околощитовидных желез усиливает выделение фосфора с мочой, но выяснить механизм этого влияния все еще не удалось (Кохакян и сотр., 1951; Стюарт и сотр., 1952). В отношении объяснения первичного воздействия на почки имеются две возможности: 1. уменьшается обратное всасывание фосфора в канальцах и 2. усиливаются процессы клубочковой фильтрации. Твиди и сотрудники (1947) проводили исследования с применением радиоактивного фосфора и доказали обратное всасывание фосфора в канальцах. Многие авторы находили, что гормон околощитовидных желез усиливает выделение фосфора путем уменьшения его обратного всасывания в канальцах, и большинство их указывает на еще умеренное усиление клубочковой фильтрации. То же самое наблюдали у детей МэкКрой и сотрудники (1952) и Клейн и сотрудники (1953) и у здоровых взрослых Джекобс и сотрудники (1953). Хандлер и сотрудники (1952) объясняют усиление фосфорного диуреза повышением уровня фосфора сыворотки, отражающим неспецифическое действие неочищенного гормона. Принимая во внимание, что прием фосфора с пищей (Крауфорд и сотр., 1950) и внутривенное вливание фосфора одинаково увеличивают фильтрацию в клубочках и кроме этого вызывают гиперплазию паращитовидных желез, вероятно, что регуляция клубочковой фильтрации является одним из физиологических действий паращитовидных желез.

На основании этих экспериментальных данных можно предполагать, что влияние паращитовидных желез на почки сказывается в уменьшении обрат-

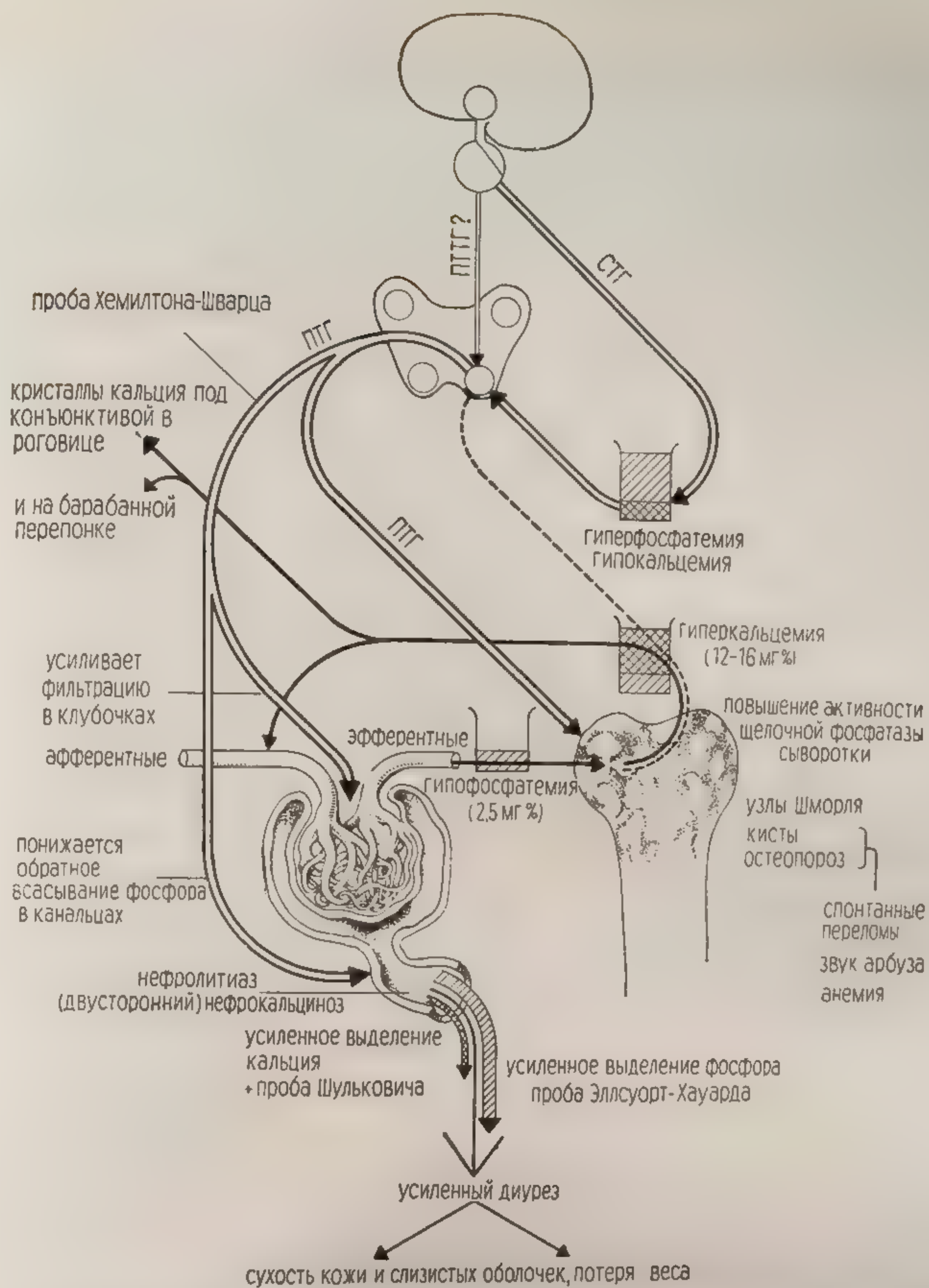


Рис. 118. Схематическое изображение патомеханизма и клинических симптомов при гиперпаратиреозах

1. Существование паратиреотропного гормона (ПТТГ) еще не доказано. Вероятно, что соматотропный гормон (СТГ) вызывает — по неизвестному до сих пор механизму — гиперфосфатемию и гипокальцемию. Этим стимулируются паращитовидные железы. 2. Под влиянием такого стимула паращитовидные железы усиленно начинают продуцировать паратгормон (ПТГ), что определяется в крови с помощью пробы Хемилтон—Шварца. 3. ПТГ влияет на почки. Его влияние является двусторонним: а) уменьшает обратное всасывание фосфора в канальцах и б) усиливает фильтрацию в клубочках. В результате обоих влияний усиливается выделение фосфора (проба Элссуорт—Хауарда) и кальция (проба Шульковича положительная). Увеличивается диурез, что сопровождается сухостью кожи и слизистых оболочек и потерей веса. Потеря фосфора влечет за собой возникновение гипофосфатемии, в результате чего кальций мобилизуется из костей. 4. ПТГ оказывает кроме того и непосредственное воздействие на кости и усиливает деятельность остеокластов (увеличивается содержание щелочной фосфатазы сыворотки). В костях образуются кисты. Развивается остеопороз. Последние сопровождаются спонтанными переломами. В результате разрыхления костей, при перкуссии черепа выслушивается «звук арбуза». Разрушение костей сопровождается анемией. 5. Гиперкальцемию и гипофосфатемию в случаях вторичных гиперпаратиреозов могут свести на нет стимулирование паращитовидных желез гиперфосфатемией и гипокальцемией. В случае аденомы околощитовидных желез этого равновесия не будет и околощитовидные железы продолжат работать гиперстенически до тех пор, пока не будет удалена аденома. 6. Гиперкальцемию сопровождается следующими симптомами: двусторонним нефролитиазом, нефрокальцинозом, отложением кристаллов кальция под конъюнктивой в роговице и в барабанной перепонке

ного всасывания фосфора в канальцах и в увеличении клубочковой фильтрации (рис. 118).

Множество экспериментальных данных говорят в пользу того, что влияние паращитовидных желез на обмен кальция и фосфора осуществляется путем непосредственного воздействия на кости. По данным работ *Селье* (1942), а также *Ингаллса* и сотрудников (1943), под влиянием воздействия гормона паращитовидной железы у нефрэктомированных животных наступают выраженные изменения со стороны костей. В пользу непосредственного воздействия на кости — но не исключая полностью возможность почечного влияния — говорят результаты опытов, проведенных *Мэклином* и сотрудниками (1941) и *Хеллером* и сотрудниками (1950), в которых они доказали, что экстракт околощитовидных желез вызывает изменения в гистологической картине костей уже через 4 часа после его дачи. О прямом воздействии на кости говорят эксперименты, в которых было доказано, что мукополисахариды костей быстро деполимеризуются с одновременным повышением уровня гликопротеидов сыворотки после введения экстракта околощитовидных желез (*Энгель*, 1952). Опыты, проведенные *Берником* (1948), тоже подтверждают непосредственное воздействие на кости. Автор проводил пересадку частей теменной кости вместе с тканью паращитовидных желез в полость черепа мышей и обнаружил, что на стороне расположения ткани паращитовидных желез в кости наступали изменения резорбционного характера, в то время как на противоположной стороне наблюдалось отложение кости. *Талмейдж* и сотрудники (1953) доказали, что гормон околощитовидных желез необходим для поддержания уровня кальция у нефрэктомированных крыс и что гормон сможет восстановить исходный уровень кальция сыворотки у нефрэктомированных и паратиреоидэктомированных животных.

На основании вышеизложенных экспериментальных данных мы вправе предполагать, что влияние паращитовидных желез на обмен кальция и фосфора осуществляется непосредственным воздействием как на почки, так и на кости.

Стюарт и сотрудники (1952) считают, что почечное влияние паратгормона является неспецифическим. Почечное влияние экстракта паращитовидных желез в проведенном ими опыте не изменилось даже после инактивирования формалином. Кроме этого, они получили экстракты селезенки и вилочковой железы, оказывающие такое же влияние на выделение фосфора, как экстракты паращитовидных желез.

Чем регулируется деятельность паращитовидных желез? Случаи гиперпаратиреозов на почве различных повреждений головного мозга несомненно указывают на роль нервной системы (*Итон* и сотр., 1939; *Албрайт*, 1941; *Уайнер*, 1945; *Дженни*, 1952). Речь идет обычно о повреждениях гипоталамуса.

Целый ряд опытов доказывает, что уровень кальция и фосфора регулирует деятельность паращитовидных желез наподобие авторегуляторного механизма. Недостаток кальция или обилие фосфора в пище или внутривенное вливание фосфора в результате последующей гипокальцемии вызывают гипертрофию и гиперплазию паращитовидных желез (*Паппенхеймер*, 1936; *Дрейк* и сотр., 1937; *Секстон* и сотр., 1941). Изменения уровня фосфора сыворотки сами по себе, без изменений уровня кальция, не изменяют структуру паращитовидных желез (*Хам* и сотр., 1940).

Не выяснена еще роль передней доли гипофиза в отношении регуляции работы паращитовидных желез. Одни авторы утверждают, что после удаления гипофиза возникают дегенеративные изменения в паращитовидных железах (*Костер*, 1930). Другие считают, что гипофизэктомия не влияет на функцию паращитовидных желез (*Карнес* и сотр., 1943). С другой стороны, *Бролин* (1949) не обнаружил после удаления паращитовидных желез увеличения гипофиза, дающего косвенные доказательства тому, что гипофиз оказы-

валяет непосредственное воздействие на паращитовидные железы. Клинические наблюдения о частом присоединении аденом паращитовидных желез к уже существующим аденомам аденогипофиза говорят в пользу определенного рода взаимосвязей между аденогипофизом и паращитовидными железами (Соммерс и сотр., 1952; Ундердаль и сотр., 1953; Юлес и сотр., 1955). Огромное значение имеют опыты Тёрнблома (1949) и Энгфельдта (1950), в которых было доказано, что после удаления гипофиза понижается уровень фосфора сыворотки у паратиреоидэктомированных животных. Повышение уровня фосфора сыворотки у гипофизэктомированных + паратиреоидэктомированных животных достигается, по мнению Тёрнблома, экстрактом гипофиза и, по мнению Энгфельдта, гормоном роста. На основании этих опытов можно прийти к заключению, что аденогипофиз оказывает первичное влияние на уровень фосфора сыворотки и это, уже вторично, влияет на работу паращитовидных желез.

В опытах на птицах получило доказательство влияние гонад на обмен кальция. На основании этих опытов нам стало известно, что гонадальное влияние не требует для своего осуществления участия ни гипофиза, ни паращитовидных желез. На крысах доказали, что эстрогены влияют на процессы окостенения. В этом случае в механизм воздействия включены: эстрогены — аденогипофиз — паращитовидные железы. На основании результатов этих опытов трудно, однако, сделать соответствующие выводы относительно человека. Тот факт, что во время беременности может обостряться скрытая тетания, все же указывает на определенную взаимосвязь с гонадами (Бодански и сотр., 1939). По мнению Бодански (1939), беременность сопровождается настоящим гиперпаратиреозом, особенно выраженным в последние 3 месяца ее. Некоторым авторам удалось обнаружить увеличение количества гормона околощитовидных желез в период между 15 и 34 неделями (Хемилтон и сотр., 1936). Весьма вероятно, что речь идет не о непосредственном влиянии эстрогенов или хорионгонадотропина, а о гиперпаратиреозе в результате относительной гипокальцемии.

Среди веществ, активных в отношении обмена кальция и фосфора в организме, чрезвычайно большое значение имеют витамин D и дигидротахистерол (А. Т. 10). Действие витамина D осуществляется при участии паращитовидных желез. Паращитовидные железы крыс увеличиваются в размере, если держать животных на корме с недостаточным содержанием кальция и витамина D. Если же животные получают достаточное количество кальция, но им не хватает витамина D, то паращитовидные железы не увеличиваются, но у животных развивается рахит (Хам, 1940). Видимо, недостаток витамина D, сказывается на функции паращитовидных желез через обмен кальция и фосфора.

Витамин D по своему механизму действия на обмен кальция и фосфора отличается от паратгормона, поскольку он увеличивает обратное всасывание фосфора в канальцах, понижая этим выделение фосфатов. Его действие сильно зависит от величины дозы: в небольших дозах он способствует отложению минеральных веществ в кальцификационной зоне эпифизов (противорахитическое действие). В таких дозах он действует противоположно гормону. В больших дозах он выводит минеральные вещества из костных трабекул (гиперкальцемическое действие).

Дигидротахистерол обладает двойным влиянием: понижает обратное всасывание фосфора в канальцах (в этом отношении действует как паратгормон) и умеренно усиливает задержку кальция и его всасывание в кишечнике.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Деятельность паращитовидных желез может нарушаться атрофией желез (Дрейк и сотр., 1939) и негиперфункционирующими опухолями (карциномами, кистами). Эти состояния редко сопровождаются нарушением обмена кальция ввиду того, что оставшиеся неприкосновенными железы гипертрофируются. Редко встречаются как этиологические факторы острые или хронические воспаления (сифилис, милиарный туберкулез), кровотечение, инфаркт, коллоидная дегенерация, амилоидоз и метастазы рака отдаленных органов.

Аденомы и гиперплазия (либо первичного, либо вторичного характера) паращитовидных желез сопровождаются усилением функции железы (Коуп, 1944; Роджерс, 1946). Иногда встречаются гиперфункционирующие карциномы паращитовидных желез (Янг и сотрудники, 1949).

Роль наследственных факторов в этиологии заболеваний паращитовидных желез доказана.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОКОЛОЩИТОВИДНЫХ ЖЕЛЕЗ

Наиболее целесообразной для практических целей является клиническая классификация, исходящая из функционального состояния железы, которое может быть пониженным, нормальным или повышенным. В соответствии с этим заболевания паращитовидных желез делятся на 3 группы: 1. гипопаратиреозы, 2. паратиреозы с нормальной функцией и 3. гиперпаратиреозы.

Мы различаем две формы *гипопаратиреозов*: а) форму с недостаточным образованием гормона. Эта форма в отношении этиологии может быть либо паратиреопривной, либо присоединяется к различным заболеваниям паращитовидных желез известной или неизвестной этиологии (сифилис, милиарный туберкулез, амилоидоз и т. п.) и б) т. н. псевдогипопаратиреозы, основанные на отсутствии реактивности периферии.

В группу *паратиреозов с нормальной функцией* относятся опухоли паращитовидных желез без проявления эндокринной функции.

Гиперпаратиреозы делятся на две большие группы: а) *первичные гиперпаратиреозы* (т. е. *болезнь Реклингхаузена*) на почве гиперплазий, аденом и гиперфункционирующих опухолей паращитовидных желез, б) *вторичные гиперпаратиреозы*, где мы выделяем 3 подгруппы: почечный генерализованный фиброзный остит (почечный рахит), почечный ацидоз в сопровождении остеомалации (*синдром Милькмана*) и аминоацидурию в сопровождении остеомалации (*синдром Фанкони*).

Гиперпаратиреозы следует дифференцировать от многих заболеваний костной системы и заболеваний, сопровождающихся повышением уровня кальция в сыворотке.

ГИПОПАРАТИРЕОЗЫ

Термин «гипопаратиреозы» обозначает понижение или полное отсутствие функции паращитовидных желез с сопутствующим симптомокомплексом тетании на почве нарушения обмена кальция и фосфора. Понятие тетании

неравнозначно гипопаратиреозу, т. к. тетания является одним из проявлений гипопаратиреозов и может возникнуть без понижения функции паращитовидных желез. Первое описание тетании было дано Кларком (1815).

Тетания может встречаться в любом возрасте. Наблюдали случаи тетании даже у новорожденных (Бекуин, 1939).

Наиболее частой причиной возникновения гипопаратиреозов является случайное удаление паращитовидных желез при операциях щитовидной железы (паратиреопривная тетания). Очень интересные данные приводит Луз (1952): у 14 из 50 больных, подвергшихся операции частичного удаления щитовидной железы, наблюдалась тетания. Так как гипертиреоз чаще встречается у женщин, то естественно, что паратиреопривная тетания тоже чаще наблюдается у них. При операциях редко бывает, что случайно удаляют несколько паращитовидных желез, и, таким образом, гипопаратиреозы после таких операций чаще всего являются «функциональными», а последующая за удалением регенерация желез может восстановить гормональное равновесие. Поэтому прогноз у большинства послеоперационных гипопаратиреозов, как правило, вполне благоприятен (Джессерер, 1953). У 14-летнего мальчика, получившего 4 милликури радиоактивного йода (J^{131}) по поводу гипертиреоза, Тиге (1952) обнаружил временный гипопаратиреоз. Удаление гиперфункционирующих аденом паращитовидных желез может привести к возникновению гипопаратиреоза либо в результате атрофии от бездействия оставшихся паращитовидных желез, либо потому, что они инактивируются в функциональном отношении.

Заболевания паращитовидных желез с известной этиологией тоже могут стать причиной возникновения тетании. Таким образом, случаи тетании были отмечены в связи с туберкулезом и кровотечениями. Амилоидоз паращитовидных желез тоже может привести к возникновению гипопаратиреозов (Хаберфельд, 1911). Как этиологические факторы могут встречаться корь и грипп.

Причина идиопатического гипопаратиреоза до сих пор неизвестна. Наследственно-семейные факторы могут играть при этом некоторую роль (Хёш, 1937; Кантаров и сотр., 1939; Дрейк и сотр., 1939; Лахманн, 1941). В двух приведенных Кантаровым и сотрудниками случаях паращитовидные железы полностью отсутствовали. Сущность патологического процесса, имевшего место в организме при гипопаратиреозах, заключается в следующем. В силу отсутствия гормона паращитовидных желез больные не в состоянии выделять неорганический фосфор в нужном количестве, в результате чего увеличивается концентрация фосфора в сыворотке. Фосфаты кальция задерживаются в костях, вследствие чего понижается уровень кальция сыворотки.

Нарушение обменных процессов при гипопаратиреозах можно устранить соответствующими изменениями, внесенными в диетический режим. Если больные вместе с едой принимают много кальция, то в организме создаются благоприятные условия для выделения фосфора через кишечный тракт в виде нерастворимых комплексов кальция-фосфора, и тем самым может нормализоваться уровень кальция и фосфора сыворотки, особенно, если добавок уменьшить прием фосфора с пищей.

В результате снижения концентрации кальция в сыворотке нарушается равновесие между моновалентными (Na, K) и двухвалентными катионами (Ca, Mg), с чем обычно и связана повышенная нейромускулярная возбуди-

мость. Повышение уровня фосфора сыворотки само по себе не вызывает тетании, но способствует ее возникновению при гипокальцемии. Естественно, поэтому, что мероприятия, способствующие выведению фосфора из организма — например, вливание гипертонических растворов — уменьшают возможность возникновения тетании. То обстоятельство, что перерезка спинного мозга и периферических нервов у паратиреоидэктомированных животных не влияет на повышенную возбудимость, свидетельствует о том, что точка действия гипокальцемии находится в местах нервно-мышечных соединений (Уэст, 1935).

Каково бы ни было происхождение гипопаратиреозов, клиническая картина всегда составляется из симптомокомплекса клинически скрытых, выраженных и последующих или хронических симптомов (Герлоци, 1948; Хадорн и сотр., 1951; Эссен, 1953; Моубрей и сотр., 1954). На основании клинической картины мы различаем сверхострые, острые, хронические и стертые формы тетании.

СКРЫТАЯ ТЕТАНИЯ

Жалобы больных скрытой тетанией чаще всего связаны с кровообращением. Они жалуются на сердцебиение, загрудинные боли, чувство стеснения в груди, односторонние головные боли и на обморочное состояние. Часто жалуются на чувство ползания мурашек в пальцах. Пальцы ног и кистей часто немеют, холодны на ощупь.

Другая часть жалоб связана с пищеварительным трактом: отсутствие аппетита, спазм желудка, изжога, запоры. Нередко больные с этими жалобами сперва обращаются к терапевту-гастроэнтерологу, потом — т. к. недуги не прекращаются — к другим терапевтам, до тех пор пока один из них не догадается выявить симптом Хвостека.

Тоническое состояние гладкой мускулатуры бронхов и дыхательной мускулатуры сопровождается чувством одышки у больных.

Физикальное исследование больных скрытой тетанией обычно не обнаруживает никаких патологических изменений. На рентгене тоже не обнаруживается никаких изменений. Повышенная нервно-мышечная возбудимость наблюдается в отношении механического, электрического и теплового раздражителей. Наиболее простым способом исследования является выявление симптома Хвостека. Симптом основан на повышении возбудимости лицевого нерва, что легко обнаруживается при механическом раздражении нерва. При выявлении симптома мы производим энергичные удары по стволу нерва, либо непосредственно перед наружным слуховым проходом, либо под скуловым отростком. В ответ на такое механическое раздражение — соответственно степени раздражимости нерва — подергиваются либо верхняя губа, либо верхняя губа и нос, либо вся половина лица. Наиболее характерным считается, если сокращаются мышцы, иннервированные верхней ветвью лицевого нерва (окулярные мышцы рта, мышцы лба и верхнее веко). Данное явление называется симптомом Хвостека I. Менее достоверно, если сокращается мускулатура, иннервированная средней и нижней ветвями лицевого нерва (крыло носа и угол рта; Хвостек II). Т. н. Хвостек III считается характерным только до двухлетнего возраста. При этом подергивается только угол рта, иннервируемый нижней ветвью лице-

вого нерва (Герлоци, 1948а). При выявлении этого симптома удары надо наносить действительно на ствол лицевого нерва, а не на мышцы в области угла рта. В последнем случае мы получим т. н. псевдосимптом Хвостека, не имеющий, конечно, никакого значения в диагностике тетании, но встречающийся довольно часто у людей с неуравновешенной вегетативной нервной системой (Эссен, 1953).

Симптом малоберцового нерва. Если ударить по малоберцовому нерву под головкой малоберцовой кости по ее боковой поверхности, то — в положительном случае — стопа отводится и принимает положение дорзальной флексии.

Симптом Труссо: с помощью жгута создаем такое сдавление руки в течение 3—5 минут, которое затрудняет кровообращение. Для выявления симптома достаточно создать давление, превышающее диастолическое. В положительном случае наблюдается сгибание в пястнофаланговом суставе («положение руки акушера» и подобные термины не имеют никакого смысла). Иногда приходится сочетать обычный способ выявления симптома Труссо с гипервентиляцией. Больной производит при этом усиленные дыхательные движения в течение 10 минут (по 20—25 дыхательных движений в минуту), одновременно с этим на предплечье несколько раз мы вызываем застой таким образом, что при помощи тонометра создаем давление на предплечье, равное 250 мм ртутного столба. В положительном случае во время застоя постепенно развивается «рука акушера». Сжатие руки в кулак говорит в пользу истерии (псевдосимптом Труссо).

Симптом Эрба отражает повышение нервной раздражимости на раздражение гальваническим током. Обычно исследуется раздражимость срединного или малоберцового нервов. У здоровых взрослых людей сокращения мышц возникают при следующих силах тока; 1. КЗС (1,8 мА), 2. АЗС (4,0 мА), 3. КРС (6,5 мА), 4. АРС (3,5 мА). С точки зрения диагностики наиболее важным является КРС. Если КРС наступает при силе тока меньше 5 мА, то это говорит в пользу скрытой тетании. До размыкания необходимо на несколько секунд замкнуть цепь тока.

Время хронаксии укорачивается при тетании.

При исследовании *симптома Кашида* мы изучаем реакцию тепловой возбудимости: под действием горячей воды сокращаются мышцы, иннервированные лучевым и срединным нервами.

Повышение нервной возбудимости отражается и на чувствительных нервах, что может быть использовано для диагностических целей. Возникновение нестерпимых болей при постукивании в области тройничного нерва известно под названием *симптома Хоффмана*. Было доказано наличие повышенной возбудимости и в отношении зрительного, слухового и блуждающего нервов.

Повышение нервно-мышечной возбудимости не является «привилегией» определенных нервно-мышечных групп. Из этого следует, что в диагностике можно встретиться со множеством различных симптомов, носящих имена разных авторов и относящихся к самым разнообразным нервно-мышечным группам. Из них напомним только о *симптоме Шульца*: если наносить короткие удары по спинке языка, то наблюдается продольная, выпуклостью вверх, борозда.

Обмен кальция и фосфора нарушается и при скрытой тетании. Уровень кальция сыворотки, как правило, понижается (нередко до 6 мг% и ниже), но может остаться и неизменным. В диагностике последних, относитель-

ных гипопаратиреозов можно применять пробу ЭДТК (этилендиаминотетрауксусной кислоты). После внутривенного введения этого способного образовать комплексы вещества сниженный уровень кальция, при недостаточной функции паращитовидных желез, нередко достигает нормальной величины в течение 12 часов (Кайзер и Понсоло, 1959; цит.: Кванд и Понсоло). Уровень фосфора сыворотки повышается. Кислотно-щелочное равновесие сдвигается в сторону щелочности. Расстояние Q—T увеличивается с 0,30 секунды и иногда достигает удвоенной величины. Очень характерным считается, если удлиненное расстояние Q—T укорачивается после внутривенного введения кальция.

Если больные скрытой тетанией принимают пищу с недостаточным содержанием кальция и богатую фосфором, то скрытая до этого времени тетания, может манифестироваться (например, после обильного питья молока). То же самое может наблюдаться во время инфекционных заболеваний или после дачи даже небольших доз витамина D. Больные хроническим гипопаратиреозом могут страдать временами от приступов тетании.

ВЫРАЖЕННАЯ ТЕТАНИЯ

Клинически выраженная тетания в своей классической форме чаще всего возникает после операций на щитовидной железе. Больные жалуются на чувство ползания мурашек и скованности в области рта. За этим ощущением следуют чаще всего тонические и иногда клонические судороги в отдельных группах мышц. Наиболее часто наблюдается т. н. *карпопедальный спазм*. При этом пальцы сгибаются в пястнофаланговых суставах, большой палец приводится, и кисть тянется в сторону локтевой кости. Коленный сустав находится в состоянии умеренной флексии; ноги принимают положение подошвенной флексии и *equino-vagus*. Тонический спазм мускулатуры лица образует т. н. «*risus sardonius*», который, однако, не напоминает смех. При смехе угол рта перемещается вверх, в то время как при тетании угол рта скорее всего опускается вниз и рот напоминает «пасть рыбы». Иногда больные чувствуют во всех мышцах распирающие боли. Сокращение мышц стенки живота и отчасти гладкой мускулатуры кишечника очень часто вызывает болевые ощущения в области живота. Тонический спазм шейных и продольных мышц спины иногда вызывает у больных положение опистотонуса. Речь, благодаря спазму мускулатуры рта, становится невнятной. Больные жалуются на затрудненность глотания.

Ларингоспазм является не только страшным на вид, но и наиболее опасным проявлением тетании (спазм голосовой щели), обращающий уже издали на себя внимание шумным, затрудненным вдохом. Устрашающий шум, мучительная одышка и цианоз на самом деле вызывают тревогу. К счастью, спазм голосовой щели обычно прекращается спонтанно в течение нескольких минут. Состояние больных становится очень тяжелым, если к спазму голосовой щели присоединяется спазм мускулатуры бронхов и диафрагмы. Очень часто путают такой приступ с отеком голосовой щели на аллергической почве или приступом бронхиальной астмы. В тяжелых случаях ларингоспазм может иметь смертельный исход. Ларингоспазм чаще всего встречается при инфантильном идиопатическом гипопаратиреозе.

Повышенная чувствительность вегетативной нервной системы и гладкой мускулатуры проявляется во всем организме. Кроме пилороспазма и спазма

кишок могут наблюдаться спазм радужной оболочки и мочевого пузыря. Последний сопровождается либо задержкой, либо, наоборот, недержанием мочи.

Спазм венечных сосудов может привести к внезапной смерти. При менее тяжелых приступах больные жалуются на боли в области сердца и на тахикардию. В части этих случаев речь идет о тетании сердечной мышцы (кардиотетания). В случае часто повторяющихся приступов можно обнаружить увеличение расстояния Q—T на электрокардиограмме и кроме этого различные по степени выраженности нарушения реполяризации. Все эти изменения характеризуются тем, что они хорошо купируются соответствующей терапией.

Тяжелый приступ тетании сопровождается конвульсивными судорогами всего тела и потерей сознания. Такого рода приступы почти ничем не отличаются от настоящих приступов эпилепсии. Гипопаратиреоз может играть роль способствующего фактора в возникновении приступов у больных эпилепсией. Приступ тетании напоминает эпилептический припадок еще тем, что и в этом случае приступу может предшествовать аура и после прекращения его больные часто засыпают. В случае наличия конвульсий, различных приступов с потерей сознания и синкопэ всегда надо думать и о возможности гипопаратиреоидной тетании. Случаи односторонней тетании легко можно спутать с эпилепсией джексоновского типа. Изменения, наблюдаемые на электроэнцефалограмме, тоже сходны с изменениями при эпилепсии: исчезает альфа-ритм из лобных, теменных и затылочных полей, и бета-ритм становится более выраженным. Под влиянием надлежащего лечения эти изменения могут полностью или частично исчезать (Одориц и сотр., 1944; Таубенхаус и сотр., 1945).

Больные, страдающие от приступов с потерей сознания, обычно очень раздражительны, дезориентированы, страдают от различных галлюцинаций, память у них ослабевает, и нередко они ничего не помнят о своем приступе (что напоминает «малый приступ» при эпилепсии).

Длительно существующий гипопаратиреоз (хроническая форма) вызывает тяжелые последствия в организме, часть которых проявляется в виде трофических изменений со стороны эктодермальных тканей (Лёрнер и сотр., 1943; Сатпин и сотр., 1943). Другая часть этих изменений проявляется в виде психических расстройств (Виллаверде, 1948).

Наиболее частым изменением является центральная или подкапсулярная катаракта (Хёш, 1937), нередко заканчивающаяся слепотой в течение нескольких месяцев. Нередко видны гнездная или тотальная плешивость и раннее поседение волос. Кожа со множеством трещин и с признаками гиперкератоза. Ногти легко ломаются, подточены, и на них видны поперечные борозды. При ювенильных формах гипопаратиреозов поперечные борозды на зубах являются отражением нарушения образования дентина и эмали. Кариес часто обнаруживается у больных тетанией. При гипопаратиреозе, возникшем в стадии развития и прорезывания зубов, развитие их может остановиться.

Половое созревание задерживается при ювенильных формах тетании. После достижения половой зрелости у женщин рано наступает аменорея, а у мужчин угасание либидо.

Нарушение психики больше всего характеризует случаи хронического ювенильного идиопатического гипопаратиреоза, но изменения личности,

иногда маниакальное состояние и деменция могут иметь место и в случаях постоперативной тетании (Грин и сотр., 1941; Мортелл, 1946).

В части случаев обнаруживается симметричное обызвествление сосудистых сплетений и других сосудов головного мозга и обызвествление базальных ганглиев (Итон и сотр., 1939; Сиглин и сотр., 1947).

При всех случаях гипопаратиреозов можно обнаружить признаки нарушения обмена веществ в данных лабораторных анализов, т. е. пониженный уровень кальция сыворотки и обычно повышенный уровень фосфора. Соответственно пониженному выделению кальция проба Шульковича в моче будет отрицательной, активность фосфатазы сыворотки и кислотно-щелочное равновесие будут нормальными. Нарушение обмена кальция иногда находит отражение при рентгеновском исследовании костей, поскольку усиленное отложение извести вызывает *уплотнение костей*. Однако в случаях, начавшихся в детском возрасте, может быть остеомалация.

Многие симптомы при хронической тетании требуют *консилиума специалистов*.

Если гипопаратиреоз сопровождается судорожными припадками, то необходимо обратиться за советом к невропатологу. Дифференциальная диагностика в отношении генуинных форм эпилепсии нередко ставит перед трудной задачей даже опытного невропатолога.

Секрет диагноза скрытой тетании заключается в том, что надо вспомнить про такую возможность, когда больные жалуются на неопределенное плохое самочувствие с легкими головокружениями и на беспричинную раздражительность. До установления правильного диагноза эти больные, как правило, обращаются к психиатру по поводу истерии, функционального невроза или с громким, но ничего не говорящим диагнозом вегетативной дистонии (иногда под вопросительным знаком).

Диагноз определяется нередко офтальмологом на основании ювенильной кортикальной или центральной катаракты. Для выяснения причины выпадения волос или изменений ногтей мы часто обращаемся к дерматологу. Подробное разъяснение психически-умственных изменений требует электроэнцефалографического анализа и консилиума психиатра или невролога. Зубной врач, обнаруживая характерные дефекты эмали или прочие нарушения развития зубов, нередко раньше думает о возможности гипопаратиреоза, нежели терапевт-эндокринолог.

ДИАГНОЗ ГИПОПАРАТИРЕОЗОВ

Мы всегда обязаны думать о возможности гипопаратиреоза у больных, если после частичного удаления щитовидной железы возникают приступы тонических судорог. *Если больной после частичного удаления щитовидной железы обращается к нам по поводу парестезий в области рта, то с наибольшей вероятностью мы можем думать о скрытой тетании.* Основными и, с точки зрения постановки диагноза, решающими симптомами тетании являются симптомы Хвостека, Труссо, Эрба, понижение уровня кальция и повышение концентрации фосфора сыворотки. Проба Элсуорт—Хауварда может оказать ценную помощь в диагностике (внутривенно вводим больному гипопаратиреозом 2 мл паратгормона натошак, после чего содержание фосфора в моче внезапно увеличивается, а потом также внезапно падает).

ГИПОПАРАТИРЕОЗЫ, ОСНОВАННЫЕ НА ОТСУТСТВИИ СПОСОБНОСТИ ПЕРИФЕРИИ К ОТВЕТНЫМ РЕАКЦИЯМ

ПСЕВДОГИПОПАРАТИРЕОЗ

Первое описание болезни было дано *Албрайтом* и сотрудниками в 1942 году. В основе заболевания лежит отсутствие способности периферии реагировать на воздействие гормона паращитовидных желез. Таким образом, данное заболевание является первым клиническим представителем синдрома *Seabright Bantam* в патологии человека.

Предполагают, что в этиологии заболевания наследственный дефект играет роль, но не только в отношении паращитовидных гормонов. За последнее время в литературе имеются указания относительно наличия заболевания в одном случае у близнецов и в другом — у матери и ребенка (*Эльрик* и сотр., 1950; *Маклер*, 1952).

На основании наблюдений над немногочисленными случаями заболевания можно это представить себе как клиническую единицу на почве дефекта трех систем. Дефекты этих трех систем и образуют клиническую картину заболевания.

1. Отсутствие периферического действия гормона паращитовидных желез сопровождается такими же изменениями в химизме крови (понижение уровня кальция и повышение уровня фосфора крови), как это наблюдается при настоящих гипопаратиреозах, с той лишь разницей, что введение гормона паращитовидных желез не увеличивает выделение фосфора с мочой. На биопсии паращитовидные железы окажутся либо нормальными, либо гиперплазированными.

2. У больных обнаруживается дисхондроплазия, которая проявляется их низким ростом и короткими размерами костей, главным образом пястных и плюсневых. Указательный палец нередко длиннее среднего пальца.

3. У этих больных обнаруживается склонность подкожной ткани к обызвествлению и окостенению.

Больные характеризуются приземистым ростом и круглым лицом. Нередко обнаруживается выраженная умственная отсталость. При проведении пробы *Эллсуорт—Хауварда* выделение фосфора или не меняется или изменяется только незначительно. Больные псевдогипопаратиреозом обычно не реагируют на введение А. Т. 10 и витамина D.

Имеются данные, говорящие в пользу существования неполной клинической формы данного заболевания, где анатомические и рентгенологические признаки псевдогипопаратиреоза налицо, без каких-либо характерных для заболевания химических изменений. Такая форма заболевания получила название псевдо-псевдогипопаратиреоза (*Албрайт* и сотр., 1952).

В литературе можно встретиться со случаями, отличающимися от вышеизложенного описанием заболевания. В том числе, например, у больного, своим внешним видом напоминающего псевдогипопаратиреотика, возможно было получить изменение фосфорного диуреза после введения гормона паращитовидных желез (*Шюпфбах* и сотр., 1949). В другом случае к псевдогипопаратиреозу присоединился остеопороз (*Рейнолдс* и сотр., 1952). На основании сегодняшних наших представлений дать объяснение этим случаям пока нельзя.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОПАРАТИРЕОЗОВ

Тетании на почве гипопаратиреозов (идиопатические и паратиреопри-
ные) должны быть дифференцированными от А) заболеваний, при которых
может возникнуть тетания не гипопаратиреоидного происхождения, Б) забо-
леваний, при которых не наблюдается тетания.

Заболевания, составляющие группу А, делятся на две большие группы
(таблица XI).

ТАБЛИЦА XI

тетании	нормокаль- це-мические	{	отравление цитратом гипервен- тиляция щелочи рвота (алкалоз)					
	гипокаль- це-мические	{	повышенная конц. фосфора	{	после в. в. инъекции фосфатов хронический нефрит псевдогипопаратиреозы гипопаратиреозы			
			норм. конц. фосфора — отравление оксалатом					
	{	пониженная конц. фосфора	{	рахит	{	пониженное всасывание кальция	{спру целиакция	
						пониженное употребление кальция		
				остео- малация	{	усиленное потребление кальция	беремен- ность	
						усиленная потеря Са		{месячные кормление
						после опе- рации по поводу фиброзно- кистозного остита		

1. Тетании с пониженным уровнем кальция сыворотки (гипокальцеми-
ческие) и 2. тетании с нормальным уровнем кальция сыворотки (нормокаль-
цемические).

Гипокальцемические тетании на основании содержания фосфора сыво-
ротки делятся на три подгруппы: а) гипокальцемическая тетания с пони-
женной концентрацией фосфора, б) гипокальцемическая тетания с нормаль-
ной концентрацией фосфора и в) гипокальцемическая тетания с повышен-
ной концентрацией фосфора сыворотки.

а) Понижается уровень фосфора при рахите, остеомаляции и после опе-
раций по поводу фиброзно-кистозного остита.

Различные остеомалации имеют различные патомеханизмы. В патомеханизме различных форм остеомалаций на почве различных стеаторрей (спру, целиакия) главное место занимает недостаточное всасывание кальция. Но различные формы остеомалации могут возникнуть по причине недостаточного приема кальция с пищей, недостаточной утилизации (при беременности), больших потерь кальция (менструации, кормление) и недостатка витамина D (рахит взрослых).

б) Если при наличии в организме оксалатов образуются нерастворимые соединения оксалата кальция (отравление оксалатами), то возникает тетания с нормальным уровнем фосфора сыворотки.

в) Уровень фосфора увеличивается, кроме гипопаратиреозов, при псевдогипопаратиреозах, хронических нефритах и после внутривенного введения фосфатов, при т. н. тетаниях на почве «инактивирования» кальция.

В группу нормокальцемических и нормофосфатемических тетаний входят случаи тетании на почве алкалоза, т. е. рвоты после дачи алкалий и в результате гипервентиляции, а также тетания на почве отравления цитратом.

Гипопаратиреоидная тетания должна быть дифференцирована от следующих заболеваний, не сопровождающихся тетанией: 1. от эпилепсии, 2. от безобидных мышечных сокращений (crampus), 3. при хронических нефритах от гипокальцемий в результате гипопроteinемии. В этих случаях не понижается содержание ионизированного кальция крови, и поэтому тетания не наступает.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ТЕТАНИЕЙ

Гипокальцемические тетании

Гипокальцемические тетании с понижением уровня фосфора в плазме

Рахит. Большинство ювенильных тетаний присоединяется к рахиту. Они возникают в результате недостатка витамина D и неудовлетворительного приема кальция с пищей. Уровень кальция и фосфора сыворотки в большинстве случаев понижен. Уровень фосфора, однако, может быть и нормальным. Кальций и фосфор выделяются в большом количестве с калом. Усиливается активность щелочной фосфатазы крови. Со стороны костей обнаруживаются изменения рахитического характера. На рентгене можно обнаружить изменения костей различной степени, от остеомалации вплоть до тяжелых поражений рахитического характера. С точки зрения дифференциальной диагностики очень важным является отсутствие катаракты при рахите.

Остеомалация. Под этим термином обобщаются заболевания с неодинаковым патомеханизмом. Все формы характеризуются понижением уровня кальция и фосфора. Причиной может быть недостаток витамина D. В этом случае мы говорим о *рахите взрослых*.

Различного рода стеаторреи могут лечь в основу возникновения остеомалации и тетании в силу нарушения всасывания кальция. К ним относятся: спру, т. н. «местное спру», «coeliac disease», поносы после удаления

большого участка тонкого кишечника и хроническое воспаление поджелудочной железы. Помимо понижения концентрации кальция и фосфора сыворотки, нам могут помочь при дифференциальной диагностике еще и другие признаки. Больные резко худеют, у них обнаруживается анемия различной степени выраженности. Больные ежедневно выделяют большое количество блестящего, серого цвета кала с обильным содержанием в нем нейтральных жиров, жирных кислот и мыла. Проба Шульковича в моче будет отрицательной. Со стороны костей обнаруживаются остеопороз и остеомаляция.

Ювенильные формы иногда ведут к отставанию в росте. Увеличивается концентрация щелочной фосфатазы сыворотки. Плохие условия всасываемости в кишечнике причиняют недостаток кальция и витамина D и других жирорастворимых веществ. Таким образом, недостаток витамина К сопровождается кровоточивостью, а недостаток витамина А вызывает «куриную слепоту» и волосяной кератоз. *Неудовлетворительное питание* тоже может стать причиной возникновения остеомаляции. В диагностике остеомаляций такого происхождения, кроме вышеизложенных симптомов, нам может помочь еще и анамнез больного. Повышенная потребность в кальции влечет за собой возникновение *тетании беременности*, или иначе «материнской» *тетании*. На существование взаимных компенсаторных механизмов в организмах матери и зародыша указывают данные в статье Герлоци и Фаркаша (1953), по которым ребенок матери, страдающей хроническим гипопаратиреозом, родился с гиперпаратиреозом. Трабекулярная, аденоидная гиперплазия была обнаружена во всех четырех паращитовидных железах новорожденного.

Среди гипокальцемических и гипофосфатемических тетаний напомним о тетании после частичного удаления щитовидной железы у больных фиброзно-кистозным оститом.

При *отравлении оксалатами* можно встретиться с *гипокальцемической тетанией* с нормальным уровнем фосфора сыворотки, т. к. при этом гипокальцемия возникает в результате образования нерастворимых соединений оксалата кальция («тетания инактивирования кальция»). Если тетанические судороги возникают после приема пищи или питья какой-нибудь жидкости, в сопровождении схваткообразных болей в области желудка и гематурии (благодаря выпадению в осадок щавелевокислого кальция в почечных канальцах), то мы думаем о возможности отравления щавелевой кислотой.

Гипокальцемические, гиперфосфатемические тетании. Наиболее типичным представителем этой группы является тетания на почве гипопаратиреозов, о диагностике которой мы уже говорили подробно. Подобные химические изменения наблюдаются при т. н. *псевдогипопаратиреозах*. Псевдогипопаратиреозы отличаются от настоящих гипопаратиреозов характерной внешностью больных и пробой Эллсуорт—Хауарда. *Хронический нефрит* в стадии почечной недостаточности сопровождается задержкой фосфора, что вызывает гиперплазию околотитовидных желез. При этом повышенный уровень фосфора наблюдается наряду с понижением уровня кальция. Если заболевание существует уже длительное время, то в большинстве случаев наступает вторичная гиперплазия околотитовидных желез с последующим генерализованным фиброзным оститом, где уже обнаруживается повышенный уровень кальция. Гипокальцемия и гиперфосфатемия при хроническом нефрите обычно не сопровожда-

ются тетанией, т. к. ацидоз на почве азотемии обычно затрудняет развитие тетании. Если при этом дать больному щелочь, то может наступить приступ тетании. После внутривенного введения фосфатов падает уровень кальция в сыворотке и возникает тетания (инактивирование кальция). На самом деле при этом происходит уменьшение ионизации кальция фосфатами.

Тетании с нормальным уровнем кальция в плазме (Нормокальцемические тетании)

В группу нормокальцемических и нормофосфатемических тетаний входят тетании на почве алкалоза. Алкалоз возникает в тех случаях, когда больные теряют много кислоты в результате *продолжительной рвоты* (например, при пилостенозе или высокой непроходимости кишок). В этом случае понижается концентрация хлоридов сыворотки, усиленно связывается CO_2 (щелочной резерв), т. е. нарушается кислотно-щелочное равновесие организма со сдвигом в сторону алкалоза. Уровень кальция сыворотки остается нормальным, в то же время можно обнаружить много кальция в щелочной моче. Профузная рвота, химические изменения крови и мочи дают достаточно много данных для проведения дифференциальной диагностики. Прием в больших количествах бикарбоната натрия вызывает подобные изменения химизма крови и — на почве алкалоза — тетанию. Наиболее часто встречающейся формой тетаний в результате алкалоза является *гипервентиляционная тетания*. Такая форма тетании может возникнуть и у здоровых людей под влиянием психических переживаний. Часто наблюдается у истеричек и реже у больных энцефалитом. При гипервентиляционной тетании уменьшается способность связывания CO_2 сыворотки, чем последняя отличается от «желудочковой» и «бикарбонатной» тетаний. Только гипервентиляционная тетания может сопровождаться высоким уровнем хлоридов сыворотки.

Тетания на почве отравления цитратами обычно фигурирует вместе с тетанией от отравления щавелевой кислотой. При этом, однако, имеется другой патомеханизм. При отравлении щавелевой кислотой, как известно, возникает гипокальцемия в результате образования нерастворимых соединений оксалата кальция; в противоположность этому при отравлении цитратом образуется цитрат кальция, который плохо ионизируется, но уровень кальция сыворотки не понижается.

ДИФФЕРЕНЦИРОВАНИЕ ОТ ЗАБОЛЕВАНИЙ, НЕ СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ТЕТАНИЕЙ

1. *Эпилепсия*. Клиническая картина характерна. Уровень кальция и фосфора сыворотки остается нормальным. Симптомы Хвостека, Труссо, Эрба, как правило, отрицательны, за исключением тех случаев, когда больной усиленно дышит во время приступа. Признаки скрытой тетании сохраняются после прекращения гипопаратиреотического приступа, а после прекращения приступа эпилепсии с прекращением гипервентиляции симптом Хвостека исчезает. В случаях неидиопатической эпилепсии иногда можно обнаружить опухоль мозга.

2. *Изолированные мышечные сокращения (crampus)*. Возникают главным образом при чрезмерном вытягивании нижних конечностей, чаще всего в трехглавой мышце и пальцах ноги. Уровень кальция и фосфора не меняется, отсутствуют признаки тетании.

*

Заболевания паращитовидных желез с нормальной функцией желез не имеют значения с эндокринологической точки зрения. К ним относятся почти исключительно кисты паращитовидных желез диаметром в 3—6 см, которые, если и разрушают одну из желез, не нарушают функции остальных в такой степени, при которой могли бы возникнуть клинические симптомы или химические изменения крови. То же самое касается первичных карцином и метастазов карцином паращитовидных желез, не обнаруживающих эндокринной активности.

ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЫ

При гиперпаратиреозах организм усиленно продуцирует гормон паращитовидных желез, в результате чего усиливается выделение кальция и фосфора, возникают тяжелые изменения со стороны костей и отлагается известь в различных органах и тканях. Если гиперпродукция гормона возникает вне зависимости от потребностей организма, то мы говорим о первичном гиперпаратиреозе. Если же гиперпродукция гормона возникает благодаря повышению потребности организма, то мы говорим о вторичных гиперпаратиреозах.

Изменения со стороны костной системы, соответствующие гиперпаратиреозу, были впервые отмечены *Курсиалом* (1705). Первое подробное описание заболевания дано *Энгелем* (1864), несмотря на то, что заболевание получило название болезни *Реклингхаузена* (1891). Данное заболевание, иначе генерализованный фиброзно-кистозный остит (*ostitis fibrosa cystica generalisata*), собственно говоря, охватывает всю симптоматику гиперпаратиреозов. Имеются, однако, формы гиперпаратиреозов, при которых некоторые из симптомов болезни *Реклингхаузена* отсутствуют.

ПЕРВИЧНЫЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЫ

(*Ostitis fibrosa cystica generalisata*, болезнь *Реклингхаузена*, паратиреоидный остеоз, кистозная остеодистрофия, фиброзная остеодистрофия)

Заболевание наиболее часто поражает людей в возрасте около 45 лет (*Александр и сотр.*, 1944), но случаи заболевания могут встречаться начиная с грудного возраста (*Пратт и сотр.*, 1947) до 80 лет. У новорожденного, родившегося от матери, страдающей тетанией, *Герлоци* и *Фаркаш* обнаружили гиперпаратиреоз на почве гиперплазии (1953). Заболевание чаще встречается у женщин, чем у мужчин (4:1).

Троякого рода изменения паращитовидных желез могут сопровождаться картиной гиперпаратиреоза: гиперплазия всех паращитовидных желез (*Албрайт и сотр.*, 1934; *Уилдер и сотр.*, 1936; *Роджерс*, 1946; *Роджерс и сотр.*, 1947; *Блек*, 1948; *Кестлман и сотр.*, 1951), аденома одной или нескольких желез (*Уилдер и сотр.*, 1936; *Андерсен и сотр.*, 1942; *Китинг и сотр.*, 1945; *Норрис*, 1947; *Норрис*, 1948; *Стивенсон и сотр.*, 1948; *Блек*, 1948; *Соммерс и сотр.*, 1952), или карцинома одной, или нескольких желез (*Мейер и сотр.*, 1939; *Александр и сотр.*, 1944; *Фреитхейм и сотр.*, 1948; *Блек*, 1948; *Норрис*, 1948; *Стивенсон*, 1950). Диффузная гиперплазия околощитовидных желез

вызывается, по-видимому, каким-то «центральным раздражителем». Предполагают, что это раздражение исходит от аденогипофиза. Упомянутые выше исследования (Тёрнблом, 1949; Энгфельдт, 1950) делают весьма правдоподобным предположение о том, что аденогипофиз путем непосредственного воздействия на обмен кальция и фосфора, т. е. вторично оказывает воздействие на паращитовидные железы.

В этиологии гиперпаратиреозов гораздо чаще фигурируют аденомы, чем гиперплазия. Аденомы встречаются в 86%, а диффузная гиперплазия отмечается только в 14% случаев (Пашкис и сотр., 1954). Мёрфи и сотрудники собрали 25 случаев первичных гиперпаратиреозов, среди которых диагноз получил подтверждение на операции в 24 и на вскрытии в 1 случае (1953). Из них аденомы отмечены в 24 случаях и диффузная гиперплазия оказалась только в одном случае. Между размерами аденомы и степенью тяжести гиперпаратиреоза не существует тесной связи, в то время как при гиперплазии тяжесть гиперпаратиреоза и вес паращитовидных желез подчиняются определенной коррелятивной взаимосвязи. Важно уметь распознать первичные гиперплазии по ходу операции, т. к. удаление гиперплазированной железы, если рассматривают ее неправильно как аденому, не приносит никакого улучшения в состоянии больного. Гиперплазированная железа имеет коричневатый цвет и узловатую поверхность в отличие от гладкой поверхности и серо-коричневого цвета аденоматозной железы. Гиперплазированная железа отличается однообразностью гистологической картины; она состоит почти исключительно из больших светлых (т. н. «wasserhelle Zellen») клеток. Очень редко встречается т. н. главно-клеточная гиперплазия. Гистологическая картина аденомы более пестрая; все разновидности клеток могут дать начало образованию опухоли самостоятельно, но в одной и той же опухоли могут смешанно встретиться разные типы клеток. Гиперплазия чаще всего имеет альвеолярную структуру. Аденомы большей частью состоят из солидных клеточных столбов.

Патогенез. Гиперпродукция гормона паращитовидных желез при первичных гиперпаратиреозах вызывает такие же изменения химического состава организма и связанные с этим последствия, как передозировка паратгормона в эксперименте на животных. В результате понижения обратного всасывания фосфора в почечных канальцах увеличивается его выделение с мочой и понижается концентрация фосфора сыворотки. Для восстановления равновесия организм отнимает кальций откуда только можно: в первую очередь из костей. Кальций мобилизуется главным образом в виде фосфатов. Фосфаты быстрее, чем кальций, выводятся из организма через почки, в результате чего концентрация кальция повышается в крови и вслед за этим в тканях. Через почечные канальцы протекает кровь, наполненная солями кальция. Незначительные изменения в почках, вызывающие изменения рН крови и тканей со сдвигом в сторону алкалоза, достаточны для того, чтобы соли кальция отложились в мочевыводящих путях (нефролитиаз) или в самой ткани почек (нефрокальциноз). Соли кальция при нефрокальцинозе выпадают в собирательных канальцах почки.

Симптоматика гиперпаратиреозов может значительно изменяться в зависимости от того, на каком пищевом рационе находится больной. С точки зрения гипофосфатемии совершенно безразлично откуда берется кальций, необходимый для восстановления состояния равновесия между кальцием и фосфором. При обеспечении организма достаточным количеством кальция, либо

в лекарственных препаратах, либо в питательных продуктах, деминерализации костей не наступает и организм сможет восстановить нарушенное равновесие с помощью «экзогенного» кальция. У таких больных не наблюдаются процессы разрыхления костей, образования кист, но остается склонность к образованию нефролитиаза и всякого рода кальцинозов. Из этого следует, что в клинической картине первичных гиперпаратиреозов постоянным и характерным является изменение химизма крови и чаще встречаются случаи т. н. почечного типа гиперпаратиреозов, нежели гиперпаратиреозы костного типа. Болезнь Реклингхаузена соответствует полной форме.

На что жалуется больной гиперпаратиреозом? Ввиду того, что основными признаками заболевания с самого начала его являются гиперкальцемия и гипофосфатемия, естественно, что первые жалобы больных связаны с изменениями химизма крови. Гиперкальцемия влечет за собой понижение возбудимости нервно-мышечного аппарата. Отсюда и возникает часть жалоб больных: выраженная мышечная слабость, усталость и затруднения при ходьбе. Гиперкальцемия, вызывая атонию гладкой мускулатуры пищеварительного тракта, уже рано причиняет запоры и отсутствие аппетита. Среди рано появляющихся жалоб часто встречаются жалобы на тошноту и рвоту. Позже больные жалуются на исхудание, причина которого заключается, помимо неудовлетворительного питания, еще и в полиурии. В части случаев больные жалуются на чувство ползания мурашек в конечностях, на сухость носа и часто чувствуют затруднение при глотательных движениях.

Другая часть жалоб связана с изменениями костей. Очень рано больные начинают жаловаться на боли в спине (47%) и в костях, очень часто характеризующиеся ими как ревматические боли. Поясничные боли у больных нередко рассматриваются врачом как признак люмбаго. Вследствие кистозного разрушительного процесса кости легко ломаются под влиянием даже небольшой травмы, и больные нередко прикованы к постели из-за множественных переломов костей. Болевые ощущения больных при дыхании обращают внимание на возможность перелома ребра.

Изменения почек могут послужить источником целого ряда жалоб. В части случаев в анамнезе имеются данные о повторных приступах почечнокаменной колики, выделении камней или о гематурии. В более поздней стадии больные страдают от постоянной жажды и полиурии. Лихорадочное состояние обращает внимание на возможность пиелонефрита (рис. 118).

Физикальное исследование. При первом осмотре могут бросаться в глаза: горб, кифоз, сколиоз, чрезмерная подвижность конечностей (благодаря гипотонии мышц). Характерная утиная походка больных возникает в результате мышечной слабости и расстройства координации. Пальцы рук короткие, кончики пальцев иногда расширены и утолщены. Если заболевание началось еще до пубертатного периода, то больные могут отставать в росте. Относительное увеличение расстояния растяжения рук является результатом сплющивания позвонков. В 10% всех случаев осмотром и пальпацией на шее обнаруживается аденома паращитовидных желез (Норрис, 1947). Чаще всего ее можно спутать с лимфатическими узлами. Если мы под конъюнктивальной оболочкой увидим стеклообразные зернышки, то необходимо подумать о возможности гиперпаратиреоза. Особенно хорошо эти изменения видны при исследовании щелевой лампой (Уэли и сотр., 1947). Подобные изменения могут быть обнаружены и в роговой оболочке. Вышеупомянутые признаки не являются специфичными симптомами для гиперпаратиреозов, их можно

обнаружить в любом случае гиперкальцемий. Если молодой больной почечно-каменной болезнью жалуется на ухудшение слуха, нередко в этом случае оториноларинголог может обнаружить отложение известковых солей на барабанной перепонке, что усиливает подозрение относительно гиперпаратиреоза (Беллин и сотр., 1935). Беспорядочное расположение зубов во рту, на нижней челюсти нередко обнаруживается эпюлид (гигантоклеточная соединительнотканная опухоль).

При ощупывании конечностей и ребер можно пальпировать места патологических переломов. При пальпации за рукояткой грудины ощущается пульсация удлиненной, склеротизированной аорты. При постукивании по черепу можно услышать т. н. «звук арбуза» (Фендер, 1954).

Рентгенологическое исследование. Тяжесть и диффузный характер костных изменений отражают давность заболевания. В нелеченных случаях, когда вдобавок больной неудовлетворительно питается, почти все кости деминерализуются, т. е. на рентгене мы обнаруживаем диффузный остеопороз. Особенно отчетливо это видно со стороны костей черепа и позвонков. Кости черепа производят впечатление изъеденности молью. Приплюснутость остеопоротических позвонков делает позвоночник похожим на «гребень рыб». Очень часто наблюдается ущемление студенистого ядра в замыкательной пластинке позвонков (узлы Шморля, 1926). Кости на рентгене обычно светлые, трабекулярная структура ступеневывается, кортикальный слой длинных трубчатых костей утончается. Второй тип костных изменений — это кистозные изменения костей. В кистозных полостях нередко содержится жидкость, и сама полость выстлана волокнистой тканью. Внутри некоторых кист при гистологическом исследовании можно обнаружить плотную, еще неизмененную ткань, т. н. коричневую опухоль. Опухоль содержит в себе фагоцитирующие кровь гигантские клетки и остеобласты. Кистозные изменения чаще всего поражают концы длинных трубчатых костей. Довольно часто они обнаруживаются на челюстной кости, пястных и плюсневых костях, костях таза и лопатки. Кисты могут быть однополостными или многополостными. Наличие кист часто сопровождается множественными переломами. *Кость при гиперпаратиреозе ломается, а при остеомалации — искривляется.* На зубах отсутствует твердая пластинка (Китинг, 1947).

При почечной форме гиперпаратиреозов рентген оказывает нам ценную помощь. Уже простой снимок почек может обнаружить нефрокальциноз (Албрайт и сотр., 1934; Албрайт и сотр., 1937; Воген и сотр., 1947). Несмотря на то, что известковые почечные камни обычно легко обнаруживаются на простом рентгеновском снимке, все же большей частью необходимо проводить и внутривенную, и ретроградную пиелографию.

На рентгеновском снимке черепа часто выявляется диффузное обызвествление сосудистых сплетений и базальных ганглиев. Мягкий рентгеновский снимок может обнаружить обызвествление и в периферических сосудах.

Часть аденом паращитовидных желез обнаруживается при рентгеновском исследовании пищевода. В виде исключения такие аденомы могут оказывать давление на дыхательное горло (Лахи и сотр., 1935).

На электрокардиограмме обнаруживается укорочение расстояния Q—T вместо нормальных 0,26—0,28 сек. Необходимо сопоставить абсолютную

величину расстояния $Q-T$ с частотой пульса (число Фридриха; см. общую часть).

Нарушений *половой жизни* не наблюдается. Наступающие со временем нарушения менструального цикла и потенции связаны с общим ухудшением физического состояния больных.

При острой форме заболевания у больных может наступить делириозное состояние.

Понижается гальваническая возбудимость мышц.

Лабораторные данные. Изменения химического состава крови являются чрезвычайно характерными. Уровень неорганического фосфора крови понижен и колеблется обычно около 2,5 мг%. Уровень кальция сыворотки повышен и равняется обычно 12—16 мг%. Понижение уровня фосфора более выражено, чем повышение содержание кальция, но нарушение почечной функции, вызывающее задержку фосфора, может затушевывать понижение его уровня. Если в случае, подозрительном в отношении гиперпаратиреоза, не обнаруживается повышенный уровень кальция сыворотки, необходимо определить концентрацию белков сыворотки. Бывает, что вследствие гипопроteinемии понижается содержание кальция, находящегося в белковых соединениях. В этом случае, если и повышается уровень ионизированного кальция, регулируемого паращитовидными железами, концентрация общего кальция сыворотки остается нормальной, скрывая характерное для заболевания изменение — «ионизированную» гиперкальцемию. При истощении кальциевых резервов и при неудовлетворительном снабжении организма кальцием можно обнаружить нормальный или даже пониженный уровень кальция сыворотки. Повышенное содержание кальция в моче определяется при помощи пробы Шульковича. В то время как здоровый человек выводит всего 10—30% введенного в его организм кальция, больной гиперпаратиреозом выводит 70—90%. Содержание кальция в моче может быть нормальным при ухудшении почечной функции или если при ремиссии болезни нормализуется уровень кальция сыворотки. Отрицательный баланс кальциевого и фосфорного обмена легко обнаруживается, если больных 3—4 дня держать на диете с пониженным содержанием кальция и фосфора (0,11 г Са и 0,4 г Р в сутки). В части случаев может возникнуть подозрение относительно наличия у больного несахарного диабета. Реакция мочи оказывается щелочной, и цвет мочи мутен из-за содержания фосфатов кальция. Иногда под микроскопом можно заметить цилиндры из фосфата кальция. Больные нередко выделяют микроскопические камни, состоящие из оксалата кальция. При выраженных и тяжелых повреждениях костей активность щелочной фосфатазы сыворотки может усиливаться (*Клендшой и сотр., 1943*). Активность щелочной фосфатазы чаще всего равняется от 6,5 до 25 единиц по Бодански. Интересно отметить, что при гиперпаратиреозах, по сравнению с болезнью Педжета, где активность щелочной фосфатазы нередко превышает 100 единиц по Бодански, не так сильно увеличивается активность даже при тяжелых и выраженных изменениях костей.

В случаях, где больные страдают от повторной рвоты, можно обнаружить признаки гемоконцентрации (увеличиваются величины гематокрита и общего белка крови) в сопровождении гипохлоремии, азотемии и олигурии. При наличии почечных камней рано или поздно, но выявляются признаки пиелонефрита (пиурия, гематурия, альбуминурия, бактериурия, цилиндрурия). В моче иногда можно обнаружить т. н. белковое тело Бенс—Джонса.

При тяжелых и диффузных поражениях костей уменьшается содержание гемоглобина и количество эритроцитов, хотя анемия может стусевываться одновременной гемоконцентрацией. Удлиняется время свертывания крови (Ханнон и сотр., 1930).

Проба Хемилтон—Шварца служит для определения повышенного содержания гормона паращитовидных желез в сыворотке. Проба считается положительной в том случае, если уровень кальция в сыворотке кролика повышается под влиянием крови больного на 0,3 миллимоля/литор после 3-го или 4-го введения хлорида кальция (Хемилтон и сотр., 1932, 1936; Уайнер, 1941).

В диагностике гиперпаратиреозов стараются воспользоваться почечным влиянием гормона паращитовидных желез для посредственного определения повышенного содержания гормона паращитовидных желез. С этой целью стараются изучить его влияние на выделение фосфора с помощью методики клиренса. Определение выделения фосфора или клиренса фосфора с целью диагностики не годится (Курвуазие, 1959). Нордин и сотрудники (1954, 1956), далее, Херрисон и сотрудники (1960) разработали методику определения относительного числа клиренса фосфора креатинина (C_p/C_{cr}), что дает обнадеживающие результаты в диагностике гиперпаратиреозов:

$$C_p/C_{cr} = \frac{\text{фосфат мочи} \times \text{креатинин плазмы}}{\text{фосфат плазмы} \times \text{креатинин мочи}}$$

Теоретическая величина данной формулы равняется:

$$C_p/C_{cr} = \frac{\text{фосфат плазмы}}{20} = 0,07$$

Отклонение т. н. практической величины C_p/C_{cr} от теоретической соответствует индексу выделения фосфатов (Phosphat-Excretions-Index [PEI]). При гиперпаратиреозах этот индекс — при сравнении с теоретической величиной — оказывается повышенным и равняется приблизительно 0,09.

В диагностике гиперпаратиреозов со скудной симптоматикой можно применить пробу, описанную Шафом и сотрудниками (1954) и Чемберсом и сотрудниками (1956). При помощи данной пробы можно определить в процентах степень резорпции фосфора — профильтрованного через клубочки — в почечных канальцах. Процентную величину мы сможем получить по следующей формуле:

$$TRp\% = 100 \left[1 - \frac{P \text{ мочи} \times \text{креатинин плазмы}}{\text{креатинин мочи} \times P \text{ плазмы}} \right]$$

Нормальная величина равняется от 77% до 93%. При гиперпаратиреозе обнаруживается сильно пониженная величина этого показателя. Само собой разумеется, что эти пробы могут быть применены не только в случаях первичных гиперпаратиреозов, но и во всех случаях вторичных гиперпаратиреозов (остеомалация), где эти пробы дают положительные результаты. Было отмечено понижение TRp% при опухолях костей, где в крови обнаруживалась гиперкальцемия (Рейсс и сотр., 1959).

Консилиум специалистов. Чаще всего мы прибегаем к помощи уролога. Это и естественно, если принять во внимание, что примерно 10—15% всех случаев почечно-каменной болезни возникает на почве гиперпаратиреозов

Отложение известковых солей в глазах обнаруживается офтальмологом, отложение же известковых солей на барабанной перепонке, вызывающее нередко ухудшение слуха, — оториноларингологом. Зубной врач может обнаружить ценные с точки зрения диагноза изменения. Больные чаще сами обращаются по поводу болей к хирургу. Хирург нам в этом случае мало может помочь в диагностике. Больше он помогает больным, уменьшая их страдания от болей.

В диагностике нам еще помогают следующие пробы: проба Шульковича (положительна) и проба Хемилтон—Шварца (положительна). Можно изучать суточное выделение кальция у больного, находящегося в течение 4-х дней на диете с пониженным содержанием кальция. Если выделение превышает 200 мг в сутки, это говорит в пользу гиперпаратиреоза.

Различаются клинические формы гиперпаратиреозов. Кроме генерализованной кистозной (классической) формы мы различаем еще *остеопоротическую* и *почечную* формы, в зависимости от того, какие симптомы стоят на переднем плане клинической картины. Эти формы являются неполными формами гиперпаратиреозов.

Редко встречается *острый гиперпаратиреоз* (*гипер-гиперпаратиреоз, отравление гормоном паращитовидных желез*). В основе заболевания лежит чрезмерно усиленная гиперпродукция гормона, в результате чего организм как бы пересыщается гормоном. Клиническая картина полностью соответствует той, которая получается в экспериментальных условиях после введения гормона паращитовидных желез. Резко повышается уровень кальция сыворотки. В тканях и органах с выходом кислоты, со сдвигом тканевой реакции в щелочную сторону выпадают соли извести (в легких, желудке, почках). Симптомы данного заболевания: резко повышенный уровень кальция сыворотки, рвота, гемоконцентрация, понижение клубочковой фильтрации, повышение уровня фосфора сыворотки, остаточного азота и выпадение в тканях фосфата кальция. Рвота и понос могут стать кровавыми. Закупорка почечных канальцев в результате понижения клубочковой фильтрации приводит к анурии (Албрайт, 1933; Албрайт и сотр., 1934; Хайнс, 1939; Оливер, 1939; Меллгрэн, 1943).

Некоторые авторы различают т. н. *олигосимптоматические формы гиперпаратиреозов*. Эти формы сходны с гиперпаратиреозом лишь тем, что они сопровождаются гиперкальциемией и состояние больных улучшается после удаления паращитовидных желез. Лериш (1935а, б) описал хронический, анкилотизирующий ревматизм и склеродерму на гиперпаратгормональной почве. Бастаи и сотрудники (1934) описали гиперпаратиреозный облитерирующий эндартериит.

ВТОРИЧНЫЕ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗЫ

Понижение уровня кальция сыворотки, какого бы происхождения оно ни было, всегда является раздражителем паращитовидных желез, стимулируя их к усиленной деятельности.

Определенная часть вторичных гиперпаратиреозов возникает на почве хронических заболеваний почек. Эти заболевания обобщаются обычно под названием *остеонефропатий*. Беременность, кормление, рахит и остеомаляция, т. е. состояния, сопровождающиеся гипокальциемией, тоже могут стать причиной возникновения вторичного гиперпаратиреоза.

Обыч
друга ра
При
поража
функци
больные
мочи, у
понижа
мулирую
т. к. су
фосфор
Послед
ткани д
форме о
ния кл
и сульфо
что, в
(Рейфе
Вто
функци
способ
шается
органи
радика
вынуж
преобл
кальце
форме
пониж
костей
Пониж
лов и
Усиле
вание
почеч
вызы
Тр
забол
нальн
в бол
ацидо
ноаци
Фанк
содер
жает
С
пара
П
— по
рите

Обычно различают три типа остеоартропатий, отличающихся друг от друга различной внутривисочечной локализацией процесса, т. е. патогенезом.

При почечном фиброзном генерализованном остите (почечном рахите) поражаются как клубочки, так и почечные канальцы. Благодаря нарушению функции почечных канальцев образуется мало аммиака, в результате чего больные выделяют мочу кислой реакции. Чтобы уменьшить кислотность мочи, усиливается выделение кальция, играющего роль щелочи, тем самым понижается его уровень в сыворотке. Понижение же уровня кальция стимулирует работу паращитовидных желез, но это усилие является напрасным, т. к. сужение клубочковой фильтрации не позволяет усилить выделение фосфора, уровень которого в сыворотке остается по-прежнему высоким. Последнее способствует отложению извести во вновь образовавшейся костной ткани даже при пониженном уровне кальция сыворотки. Поэтому при этой форме остеоартропатий редко встречается остеомаляция. В результате сужения клубочковой фильтрации повышается концентрация остаточного азота и сульфата крови. Все это в конечном итоге приводит к усилению ацидоза, что, в свою очередь, сопровождается усиленным разрушением костей (Рейфенштейн).

Второй тип остеоартропатий характеризуется неудовлетворительной функцией почечных канальцев при сохранении нормальной функциональной способности клубочков. В результате ухудшения функции канальцев уменьшается образование аммиака и почки не в состоянии полностью выводить органические кислоты, приносимые кровью. Для нейтрализации кислотных радикалов — при недостатке т. н. «мобильной щелочи» (аммиак) — организм вынужден мобилизовать резервы «прочных щелочей» (Na, K и Ca). При преобладании усиленной потери кальция в организме возникает гипокальцемия, тетания и картина вторичного гиперпаратиреоза в смешанной форме. Вследствие гиперпаратиреоза усиливается фосфорный диурез и понижается уровень фосфора сыворотки. Начинается деминерализация костей для того, чтобы повысить пониженный уровень кальция сыворотки. Понижается содержание CO_2 сыворотки, т. к. выведение кислотных радикалов из организма через почки затрудняется из-за повреждения почек. Усиленное выделение кальция через почки нередко влечет за собой образование почечных камней. Данное заболевание характеризуется ацидозом почечного происхождения и гипокальциемией, которые в конечном итоге вызывают вторичный гиперпаратиреоз.

Третий тип остеоартропатий, т. н. синдром Фанкони, характеризуется заболеванием почечных канальцев при сохранении нормальной функциональной способности клубочкового аппарата. Почки при синдроме Фанкони в большом количестве выделяют органические кислоты из-за имеющегося в большом количестве выделяются органические кислоты (аминоацидоза). Этим объясняется усиленное выделение органических кислот (аминоацидурия), аммиака и усиление «титрационной кислотности» при синдроме Фанкони в отличие от предыдущих заболеваний, где моча имеет нормальное содержание органических кислот, уменьшается выделение аммиака и понижается «титрационная кислотность» мочи.

С учетом вышеизложенного клиническая картина вторичных гиперпаратиреозов почечного происхождения обобщается следующим образом.

При почечном рахите мы нередко получаем подтверждение предположения — по ходу выяснения анамнеза больного — о перенесенном в прошлом нефрите. Больные жалуются на полиурию и боли в спине и костях. Если боль-

ТАБЛИЦА
I. Гиперпара

Диагноз	Са сыыворотки	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	K	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
Генерализо- ванный фиб- розно-кистоз- ный остит	много	мало	много ^o	норм.		норм. или мало	норм.	норм. или мно- го или мало	норм. или мно- го
Почечный рахит	*норм. или мало	много	много	мало	норм. или мало	много	мало		много
Почечный ацидоз с остеомаля- цией	норм. или мало	мало	много	мало	мало	много	мало		норм.
Синдром Фанкони с остеомаля- цией	норм.	мало	много			мало ^o	мало		норм.
Рахит	норм. или мало	норм. или мало	много			норм.	норм.		

XII
тиреозы

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
много	много*	1. Диффузная декальцифика- ция 2. Кисты 3. Коричневые опухоли	Почечные камни Нефрокальци- ноз Отложение из- вести в прочих местах	*При почечной форме норм. *При ухудше- нии почечной функции — мало Переломы ко- стей
много	норм. или много	«Почечный ра- хит» Генерализован- ная декальци- фикация Псевдокисты Узлы Шморля	Понижение кли- ренса. Склероз типа Мёнке- берга Почечные камни редко встреча- ются	*При гиперпа- ратиреозе вер- нется к норме. Поражаются и клубочки, и ка- налыцы почек. Нанизм. Тета- ния встреча- ется редко
много	много	Генерализован- ная декальци- фикация. Необызвестлен- ные ложные переломы (Узелки Лузе- ра)	Почечные кам- ни Нефрокальци- ноз Пиелонефрит	Синдром Мильк- мана является специальной формой. Отсут- ствует генера- лизованная де- кальцифика- ция. Симмет- ричные лож- ные переломы. Заболевают только дисталь- ные почечные канальцы. Те- тания бывает редко
много	много	Генерализован- ная декальци- фикация Ложные пере- ломы	Аминоацидурия Гликозурия*	*Норм. уровень сахара крови °Не всегда Страдают толь- ко почечные канальцы
норм. или мало		Неправильная эпифизарная линия. Расши- рение метафи- зов. При остео- поротической форме неболь- шой фиброз. Трабекулы имеют широ- кие остеоид- ные края	Квадратная го- лова. Деформи- руются ребра и грудная клет- ка. Нанизм. Умственная отсталость. Ис- кривление ко- нечностей	Много Са и Р выводится с ка- лом. При от- сутствии кост- ных изменений Са—норм., Р— мало, фосфа- таза—норм. Бо- лезнь детского возр. Улучше- ние под влияни- ем Са, Р и вит. D

Несовершенное
образование ко-
стей, т. к. в
крови и тканях
мало Са и Р,
в результате
чего не про-
исходит обыз-
вествление
матрикса кост-
тей (остеомаля-
ция)

ТАБЛИЦА
I. Гиперпара

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Сl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Генерализо- ванный фиб- розно-кистоз- ный остит	много	мало	много°	норм.		норм. или мало	норм.	норм. или мно- го или мало	норм. или мно- го
Почечный рахит	*норм. или мало	много	много	мало	норм. или мало	много	мало		много
Почечный ацидоз с остеомалая- цией	норм. или мало	мало	много	мало	мало	много	мало		норм.
Синдром Фанкони с остеомалая- цией	норм.	мало	много			мало°	мало		норм.
Рахит	норм. или мало	норм. или мало	много			норм.	норм.		

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
много	много*	1. Диффузная декальцификация 2. Кисты 3. Коричневые опухоли	Почечные камни Нефрокальциноз Отложение извести в прочих местах	°При почечной форме норм. *При ухудшении почечной функции — мало Переломы костей
много	норм. или много	«Почечный рахит» Генерализованная декальцификация Псевдокисты Узлы Шморля	Понижение клиренса. Склероз типа Мёнкеберга Почечные камни редко встречаются	*При гиперпаратиреозе вернется к норме. Поражаются и клубочки, и каналы почек. Нанизм. Тетания встречается редко
много	много	Генерализованная декальцификация. Необыкновенные ложные переломы (Узелки Луэра)	Почечные камни Нефрокальциноз Пиелонефрит	Синдром Мильмана является специальной формой. Отсутствует генерализованная декальцификация. Симметричные ложные переломы. Заболевают только дистальные почечные каналы. Тетания бывает редко
много	много	Генерализованная декальцификация Ложные переломы	Аминоацидурия Гликозурия*	*Норм. уровень сахара крови °Не всегда Страдают только почечные каналы
норм. или мало		Неправильная эпифизарная линия. Расширение метафизов. При остеопоротической форме небольшой фиброз. Трабекулы имеют широкие остеидные края	Квадратная голова. Деформируются ребра и грудная клетка. Нанизм. Умственная отсталость. Искривление конечностей	Много Са и Р выводится с калом. При отсутствии костных изменений Са—норм., Р—мало, фосфатаза—норм. Болезнь детского возр. Улучшение под влиянием Са, Р и вит. D.

Несовершенное образование костей, т. к. в крови и тканях мало Са и Р, в результате чего не происходит обызвествление матрикса костей (остеомалация)

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Остеомалация на почве не- достатка Са и витамина D	норм. или мало	норм. или мало	много			норм.	норм.		
Остеомалация в результате недостаточ- ного всасы- вания Са и витамина D	мало	мало	много		мало		норм. или мало	норм. или мало	
Остеомалация от потери Са (беременность, кормление и т. п.)	мало	норм. или мало или много	много				норм. или много		
Прием щело- чей	много	норм. или много	много				много		много

II. Другие заболевания

Остеопорозы	*норм.	*норм.	норм.					норм. или мало	
Несовершенное костеобразование	норм.	норм.	много* или норм.						

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
норм. или мало		Похожа на остеопоротическую форму гиперпаратиреозов. Незначительный фиброз. Остеоидная ткань не обызвествляется. Нет кист	Искривление костей	Рахит взрослых. Улучшается под влиянием Са, Р и витамина D. Кость сгибается, но не ломается.
мало		Декальцификация Узлы Лузера, Нет кист	Поносы, ацидность, ■ кале много жиров, жирных кислот и Са-мыла. Непереваренные мышечные волокна. — Исхудание	Может быть тетания. Уменьшение количества витаминов А и К сыворотки
мало*		Диффузная декальцификация Нет кист	Искривление костей	Может быть тетания *Иногда много
мало		Диффузная декальцификация Нет кист	Выпадение извести, конъюнктивит, краевой кератит	Улучшение под влиянием диеты, содержащей мало кальция
норм. или много		Остеопороз. На черепе нет; ° твердая пластинка сохранена. Карнес. Δ Мало остеонидной ткани	Нет кист и коричневой опухоли	*Исключение: инактивный остеопороз с повышенным содержанием Са и Р °За исключением болезни Кушинга Δ При гипопаратиреозе
		Остеопороз Ломкость костей. Утончение кортикального слоя Швы не срастаются	Синие склеры. Глухота. Деформации черепа. Нанизм. Дефекты зубов	*Слегка повышен. Наследственное заболевание

Несовершенное образование костей, т. к. в крови и тканях мало Са и Р, ■ результате чего не происходит обызвествление матрикса костей (остеомалация)

Несовершенное костеобразование, т. к. остеобласты в результате понижения их функции не образуют матрикса (основное вещество костей)

(продол)

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Остеомалация на почве не- достатка Са и витамина D	норм. или мало	норм. или мало	много			норм.	норм.		
Остеомалация в результате недостаточ- ного всасы- вания Са и витамина D	мало	мало	много		мало		норм. или мало	норм. или мало	
Остеомалация от потери Са (беременность, кормление и т. п.)	мало	норм. или мало или много	много				норм. или много		
Прием щело- чей	много	норм. или много	много				много		много

II. Другие заболевания

Остеопорозы	*норм.	*норм.	норм.					норм. или мало	
Несовершен- ное костеоб- разование	норм.	норм.	мно- го* или норм.						

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
норм. или мало		Похожа на ос- теопоротиче- скую форму гиперпаратиреозов. Незна- чительный фиб- роз. Остеоид- ная ткань не обызвествляется. Нет кист	Искривление костей	Рахит взрослых. Улучшается под влиянием Са, Р и витамина D Кость сгибается, но не ломается
мало		Декальцифика- ция Узлы Лузера, Нет кист	Поносы, анацид- ность, в кале много жиров, жирных кис- лот и Са-мыла. Непереварен- ные мышечные волокна. — Ис- худание	Может быть тета- ния. Уменьше- ние количества витаминов А и К сыворотки
мало*		Диффузная де- кальцифика- ция Нет кист	Искривление костей	Может быть те- тания *Иногда много
мало		Диффузная де- кальцифика- ция Нет кист	Выпадение из- вести, конъюнк- тивит, краевой кератит	Улучшение под влиянием дие- ты, содержа- щей мало каль- ция

костей

норм. или много		Остеопороз. На черепе нет; ° твердая пластинка сохране- на. Кариес. △ Мало остеоид- ной ткани	Нет кист и ко- ричневой опу- холи	*Исключение: инактивный остеопороз с повышенным содержанием Са и Р °За исключе- нием болезни Кушинга △ При гипого- надизме
		Остеопороз Ломкость кос- тей. Утонче- ние кортикаль- ного слоя Швы не сраста- ются	Синие склеры. Глухота. Де- формации че- репа. Нанизм. Дефекты зубов	*Слегка повы- шен. Наследст- венное заболе- вание

Несовершенное
образование ко-
стей, т. к. в
крови и тка-
нях мало Са и
Р, в результа-
те чего не про-
исходит обыз-
вествление мат-
рикса костей
(остеомалация)

Несовершенное
костеобразова-
ние, т. к. остео-
бласты в ре-
зультате пони-
жения их функ-
ции не образу-
ют матрикса
(основное ве-
щество костей)

(продол.)

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Иммобилизация	много	норм.	норм.						
Polyostot. fibr. dysplasia	норм.	норм.	норм. или мно- го*						
Болезнь Педжета	норм.	норм. или мно- го*	много						
Локализован- ные опухоли костей	норм.	норм.	норм.						
Множествен- ная миелома	много	норм.	норм.					мно- го*	
Раковые метастазы	норм. или мно- го	норм. или мно- го	норм. или мно- го*						

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
много		Острый остео- пороз		В анамнезе: пе- реломы костей или иммобили- зация после па- ралича
		Гипер- и гипо- остотический диссеминиро- ванный фиброз- ный остит с сег- ментарным рас- пределением Часто односто- ронний. Часто распространя- ется на эпи- физ и диафиз Твердая плас- тинка сохранена	Коричневая, пятнистая пиг- ментация ко- жи. Прежде- временное по- ловое созр. у девушек. Кости ломкие	*Немного
много°		Поля деструк- ции образо- вания кости перемещаются. Грубые трабе- кулы в длин- ных костях. Череп толстый или «изъеден- ный молью»	Нефрокальци- ноз° Искривление костей	*Немного °В тяжелых слу- чаях усиливает- ся деятельность остеобластов и остеокластов
		Может походить на гиперпара- тиреозы		
много		Круглые отвер- стия в костях череп и в дру- гих костях. Иногда дифф. остеопороз	Почечные камни Нефрокальци- ноз. Миелом- ные клетки в грудине. Бел- ковое тело Бенс-Джонса в 50—70%	*Особенно гло- булины * При почечной недостаточно- сти мало
норм. или мно- го		Деструкции с общей деминер- ализацией или без нее. Чаще всего: череп, ребра, позвон- ки, прокси- мальная часть рук и бедра	Большой частью обнаруживает- ся первичная опухоль в ши- товидной же- лезе, грудных железах, брон- хах; гипернефр. предстательн. жел.*	*В сыворотке много кислой фосфатазы

(продол)

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Иммобилизация	много	норм.	норм.						
Polyostot. fibr. dysplasia	норм.	норм.	норм. или мно- го*						
Болезнь Педжета	норм.	норм. или мно- го*	много						
Локализован- ные опухоли костей	норм.	норм.	норм.						
Множествен- ная миелома	много	норм°.	норм.					мно- го*	
Раковые метастазы	норм. или мно- го	норм. или мно- го	норм. или мно- го*						

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание	
много		Острый остеопороз		В анамнезе: переломы костей или иммобилизация после паралича	
		Гипер- и гипостотический диссеминированный фиброзный остит с сегментарным распределением Часто односторонний. Часто распространяется на эпифиз и диафиз Твердая пластинка сохранена	Коричневая, пятнистая пигментация кожи. Преждевременное половое созр. у девушек. Кости ломкие	*Немного	
много°		Поля деструкции образования кости перемещаются. Грубые трабекулы в длинных костях. Череп толстый или «изъеденный молью»	Нефрокальциноз° Искривление костей	*Немного °В тяжелых случаях усиливается деятельность остеобластов и остеокластов	
		Может походить на гиперпаратиреозы			
много		Круглые отверстия в костях черепа и в других костях. Иногда дифф. остеопороз	Почечные камни Нефрокальциноз. Миеломные клетки в грудине. Белковое тело Бенс—Джонса в 50—70%	*Особенно глобулины ° При почечной недостаточности мало	
норм. или много		Деструкции с общей деминерализацией или без нее. Чаще всего: череп, ребра, позвонки, проксимальная часть рук и бедра	Большей частью обнаруживается первичная опухоль в щитовидной железе, грудных железах, бронхах; гипернефр. предстательн. жел.*	*В сыворотке много кислой фосфатазы	

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	K	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Нейрофибро- матоз	норм.	норм.	норм.						
Эозинофильные грануломы	норм.	норм.	норм.						
Болезнь Гоше	норм.	норм.	норм.						
Болезнь Ниман—Пика	норм.	норм.	норм.						

(продол

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
		Атрофия костей с декальцифи- кацией; иногда кистозная. Главным обра- зом со стороны костей черепа, позвонков, длин- ных костей, верхней части большой берцо- вой и нижней части бедрен- ной костей	Фибромы в под- кожной клет- чатке. Пиг- ментные пятна. Иногда прежде- временное поло- вое созрева- ние	Имеет семейный характер
		Отверстия в ко- стях		Чувствитель- ность к лучам
		Остеопороз. Ос- теосклероз. «Пушистая» рентгеновская картина	Гепатосплено- мегалия. Пят- нистая пигмен- тация. Нормо- хромная ане- мия, лейкопе- ния, относитель- ный лимфоци- тоз. Тромбопе- ния. Клетки ти- па Гоше в пунк- тате костного мозга. Уровень холестерина плазмы норм. или понижен	
		Умеренный ос- теопороз	Гепатосплено- мегалия. Пиг- ментация кожи. Синевато- черная пиг- ментация сли- зистой оболоч- ки рта. Увели- чиваются лим- фатические уз- лы. Повышает- ся уровень хо- лестерина плаз- мы. Истощение. Макроцитар- ная анемия. Лейкопения. Т. н. «пенистые» клетки в крови и костном мозгу	Семейный харак- тер. Врожден- ная

(продол)

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Нейрофибро- матоз	норм.	норм.	норм.						
Эозинофильные грануломы	норм.	норм.	норм.						
Болезнь Гоше	норм.	норм.	норм.						
Болезнь Ниман—Пика	норм.	норм.	норм.						

(продол

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание	Остаточ- ный азот
		Атрофия костей с декальцификацией; иногда кистозная. Главным образом со стороны костей черепа, позвонков, длинных костей, верхней части большой берцовой и нижней части бедренной костей	Фибромы в под- кожной клет- чатке. Пиг- ментные пятна. Иногда прежде- временное по- ловое созрева- ние	Имеет семейный характер	
		Отверстия ■ ко- стях		Чувствитель- ность к лучам	
		Остеопороз. Ос- теосклероз. «Пушистая» рентгеновская картина	Гепатосплено- мегаллия. Пят- нистая пигмен- тация. Нормо- хромная ане- мия, лейкопе- ния, относитель- ный лимфоци- тоз. Тромбопе- ния. Клетки ти- па Гоше в пунк- тате костного мозга. Уровень холестерина плазмы норм. или понижен		
		Умеренный ос- теопороз	Гепатосплено- мегаллия. Пигментация кожи. Синевато- черная пиг- ментация сли- зистой оболоч- ки рта. Увели- чиваются лим- фатические уз- лы. Повышает- ся уровень хо- лестерина плаз- мы. Истощение. Макроцитар- ная анемия. Лейкопения. Т. н. «пенистые» клетки ■ крови и костном мозгу	Семейный харак- тер. Врожден- ная	

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	K	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Болезнь Ханд — Шюллер—Хри- стмана	норм.	норм.	норм.						
Саркоид Бека	много	норм.	много					мно- го*	
Гипервита- миноз D	норм. или мно- го	много	много или норм.						
Передозировка паратгормона	много	мало							
Передозировка тестостерона, эстрогена	много	норм.							много

III. Заболевания, представляющие дифференциально-

Почечные камни	норм. или мало*	норм.	норм.						
Водное голодание или нефрокальциноз, причиняемый палочкой Пфейфера	норм.								

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
		Отверстия в костях. Местами фиброзные кисты. Незаболевшие кости являются норм. Череп в виде «географической карты»	Экзофтальм. Сахарный диабет. Ксантомы. Повышается уровень холестерина сыворотки. Переломы	Биопсия костей: «пенистые клетки» (содержат холестерин)
много		Небольшие кисты в костях рук и ног. Нет диффузной декальцификации. Твердая пластинка сохранена	Почечные камни. Изменения со стороны легких	*Гиперглобулинемия
много	много	Как при гиперпаратиреозах	Нефрокальциноз. Выпадение извести. Прочие симптомы как при острых гиперпаратиреозах	Во многом помогает анамнез
много	много	Редко как при гиперпаратиреозах	Как при гиперпаратиреозах	В анамнезе: передозировка паратгормона
		Кистозное просветление	Тестостерон; вирилизация; эстроген; импотенция; нефрокальциноз	В анамнезе: гормональное лечение по поводу рака грудной железы или рака предстательной железы

Диагностические трудности в отношении почечной формы гиперпаратиреоза

*Слегка

много
Ретроградная пиелография, внутривенная пиелография. В моче иногда гной. Редко аномалии развития (сужение мочеиспускательного канала)

много
Нефрокальциноз. Обыкновенное изображение пирамид дает неравномерную, расширенную тень

(продол

Диагноз	Са	Неорг. Р	Щелочная фосфа- таза	Na	К	Cl	Щелочной резерв	Общ. белок	Остаточ- ный азот
	сыворотки			сыворотки					
Болезнь Ханд— Шюллер—Хри- стиана	норм.	норм.	норм.						
Саркоид Бека	много	норм.	много					мно- го*	
Гипервита- миноз D	норм. или мно- го	много	много или норм.						
Передозировка паратгормона	много	мало							
Передозировка тестостерона, эстрогена	много	норм.							много

III. Заболевания, представляющие дифференциально-

Почечные камни	норм. или мало*	норм.	норм.						
Водное голо- дание или не- фрокальциноз, причиняемый палочкой Пфейфера	норм.								

жение)

Са мочи	Р мочи	Рентген	Прочие признаки	Примечание
		Отверстия в ко- стях. Местами фиброзные ки- сты. Незаболев- шие кости яв- ляются норм. Череп в виде «географиче- ской карты»	Экзофтальм. Не- сахарный диа- бет. Ксантомы. Повышается уровень холе- стерина сыво- ротки. Пере- ломы	Биопсия кос- тей: «пенистые клетки» (со- держат холе- стерин)
много		Небольшие ки- сты в костях рук и ног. Нет диффузной де- кальцифика- ции. Твердая пластинка со- хранена	Почечные камни Изменения со стороны лег- ких	*Гиперглобули- немия
много	много	Как при гипер- паратиреозах	Нефрокальци- ноз. Выпаде- ние извести. Прочие симп- томы как при острых гипер- паратиреозах	Во многом по- могает анамнез
много	много	Редко как при гиперпаратире- озах	Как при гипер- паратиреозах	В анамнезе: пе- редозировка паратгормона
		Кистозное про- светление	Тестостерон; вирилизация эстроген; импотенция нефрокальциноз	В анамнезе: гор- мональное ле- чение по по- воду рака груд- ной железы или рака предста- тельной железы

диагностические трудности ■ отношении почечной формы гиперпаратиреозов

много		Ретроградная пиелография, внутривенная пиелография. В моче иногда гной. Редко ано- малии развития (сужение моче- испускательно- го канала)		*Слегка
много		Нефрокальци- ноз. Обызвест- вление пирамид дает неравно- мерную, расши- ренную тень		

ные не прикованы к постели в результате множественных переломов, то они ходят с трудом. Подобные жалобы больных бывают и при синдромах Фанкони и Милькмана. Данные рентгенологического исследования полностью совпадают с картиной, имеющейся при болезни Реклингхаузена, т. е. обнаруживается диффузное обеднение костей известью с местами образования кист (рис. 119). Часто можно видеть «узлы Шморля». Нередко встречается склероз медиального слоя средних артерий. Вокруг суставов на рентгене можно обнаружить признаки обызвествления. Изменения химизма крови будут следующими: уровень кальция остается либо нормальным, либо понижается, и одновременно с этим повышается уровень фосфора и концентрация щелоч-



Рис. 119. Рентгеновские снимки больного почечным рахитом

ной фосфатазы сыворотки. Резко повышается содержание остаточного азота в крови. В результате тяжелого ацидоза понижаются щелочные резервы организма, что проявляется либо в гипонатремии, либо в гиперхлоремии. У больных отмечается астения с резко пониженной величиной клиренса. С мочой выводится очень большое количество кальция.

При почечном ацидозе, сопровождающемся остеомалацией, больные жалуются — помимо интенсивных болей в костях — на отсутствие аппетита. Больные сильно худеют. На рентгене обнаруживается остеомалация и диффузное обеднение костей известью. Нередко хорошо пальпируются деформации костей. Эти деформации образуются потому, что переломанные кости срастаются с толстой костной мозолью, которая не обызвествляется. Нефрокальциноз встречается сравнительно часто. Уровень кальция сыворотки либо остается нормальным, либо слегка понижается. Уровень неорганического фосфора понижается. Повышается активность щелочной фосфатазы сыворотки. Количество остаточного азота сыворотки не изменяется. Наблюдается тяжелый ацидоз с резко пониженным содержанием количества щелочных резервов. Заболевание обычно сопровождается гипонатремией и гиперхлоремией. Усиливается выделение кальция. Имеется выраженная склон-

ность к образованию камней в организме, чем объясняется частое наличие пиэлонефритов. Специальной формой данного заболевания является *синдром Милькмана*, характеризующийся ложными переломами, расположенными обычно симметрично (*узлы Лузера*).

Рентгеновская картина при *синдроме Фанкони* во многом сходится с вышеописанными изменениями рентгеновской картины. Концентрация кальция сыворотки остается нормальной, в то время как уровень неорганического фосфора резко понижается. Усиливается активность щелочной фосфатазы сыворотки. Понижается почечный порог для некоторых веществ в результате ухудшения функции почечных канальцев. Содержание остаточного азота остается нормальным. Очень часто можно встретить гликозурию без гипергликемии (почечный диабет). Заболевание характеризуется гипераминоацидурией. Считают, что заболевание возникает в результате нарушения обмена аминокислот (*МэкКюн и сотр., 1943*).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОВ

Классическую форму генерализованного фиброзно-кистозного остита как первичный гиперпаратиреоз следует дифференцировать прежде всего от вторичных гиперпаратиреозов почечного и непочечного происхождения.

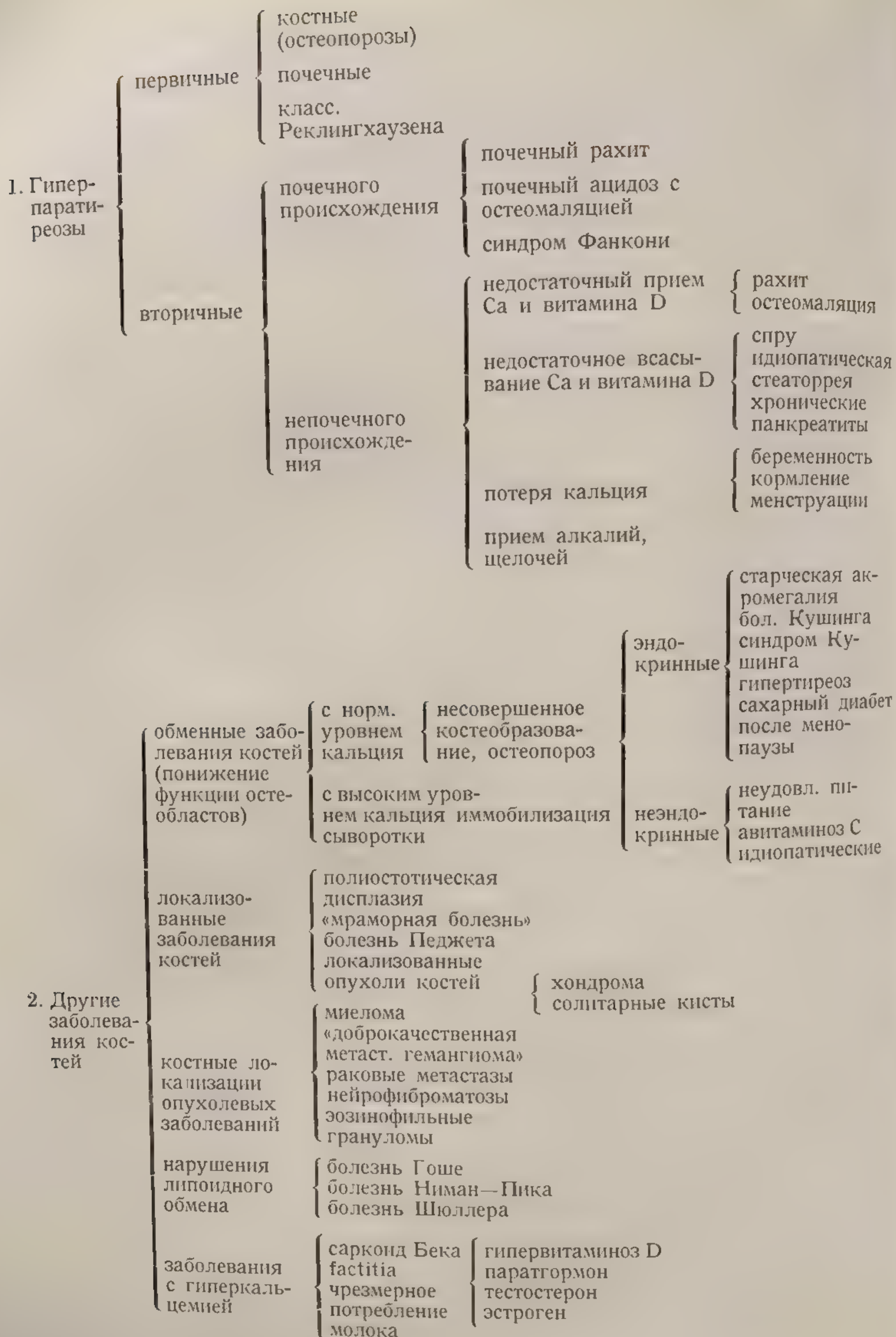
Нередко возникает необходимость дифференцировать гиперпаратиреозы от других заболеваний костей, по рентгеновской картине напоминающих костную форму гиперпаратиреозов. Часть этих заболеваний сопровождается нарушением обменных процессов костей и приводят к просветлению костей благодаря понижению деятельности остеобластов (например, остеопорозы эндокринного и неэндокринного происхождения). Другие заболевания напоминают гиперпаратиреозы тем, что они тоже сопровождаются гиперкальциемией (например, саркоид Бека). Дифференциальная диагностика в этих случаях нередко является трудной задачей для врача. Менее трудностей представляет дифференциальная диагностика в отношении локализованных и опухолевых заболеваний костей и костных изменений, сопровождающих различные нарушения липоидного обмена.

Характерные химические, рентгенологические и прочие симптомы гиперпаратиреозов и заболеваний, подлежащих дифференциальной диагностике, собраны и приведены в таблице XII.

Почечную форму гиперпаратиреозов нужно уметь отличить от почечно-каменной болезни, нефрокальциноза и общего ацидоза.

В конкретном случае иногда приходится дифференцировать вторичный гиперпаратиреоз, осложняющий первичное заболевание почек от вторичных нефрокальцинозов почечной недостаточности, осложняющих первичные гиперпаратиреозы.

Ниже постараемся помочь читателю в решении этой, нередко сложной проблемы.



3. Заболевания,
напоминающие
почечную форму
первичных гипер-
паратиреозов

{ почечно-каменная болезнь
нефрокальциноз
кальциноз

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ПЕРВИЧНЫХ И ВТОРИЧНЫХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОВ

Дифференциальная диагностика обычно не представляет трудностей при первичных гиперпаратиреозах, никогда нет ацидоза и уровень кальция сыворотки всегда повышен. Уровень кальция сыворотки при всех формах вторичных гиперпаратиреозов — за исключением форм, вызванных алкалотической остеомалацией, — является либо нормальным, либо слегка пониженным. При почечных остеопатиях всегда встречается ацидоз. Способность сыворотки связывать CO_2 может понижаться в случаях остеомалаций на почве недостаточного всасывания кальция и витамина D. В этих случаях иногда приходится провести дифференциальную диагностику в отношении почечных остеопатий. В дифференциальной диагностике помогает — кроме установления почечного заболевания — определение содержания кальция мочи (проба Шульковича): при остеопатиях почечного происхождения мы обнаруживаем повышенное выделение кальция с мочой, в то время как при остеомалациях на почве стеаторреи, как вообще при вторичных гиперпаратиреозах непочечного происхождения, обнаруживается пониженное выделение кальция с мочой (гипокальцурия). Если остеомалация от чрезмерного потребления щелочей и сопровождается гиперкальциемией, все же она отличается от болезни Реклингхаузена наличием алкалоза у этих больных.

Как видно из вышеизложенного, первичные и вторичные гиперпаратиреозы можно дифференцировать друг от друга на основании определения уровня кальция и содержания щелочных резервов сыворотки и на основании определения концентрации кальция мочи. Концентрация неорганического фосфора сыворотки с точки зрения этих двух групп не представляет особого интереса. Уровень неорганического фосфора при первичных гиперпаратиреозах понижается тогда, когда при различных формах вторичных гиперпаратиреозов он может быть различным: от нормального — через пониженный — до повышенного. Все же определение уровня неорганического фосфора сыворотки оказывает нам ценную помощь при проведении дифференциальной диагностики почечного рахита от прочих почечных остеопатий. Диагностическая ценность определения щелочной фосфатазы обнаруживается при проведении дифференциальной диагностики гиперпаратиреозов в отношении других заболеваний костей. Активность щелочной фосфатазы усиливается при всех формах гиперпаратиреозов, за исключением почечной формы первичных гиперпаратиреозов, где активность щелочной фосфатазы остается нормальной. Проба Шульковича дает положительные результаты при первичных гиперпаратиреозах, а при вторичных гиперпаратиреозах непочечного происхождения эта проба всегда отрицательна. Рентгеновский снимок костей при первичных гиперпаратиреозах и большинстве почечных остеопатий напоминает картину генерализованного фиброзного остита, в то время как при прочих вторичных гиперпаратиреозах обнаруживается либо фиброзный

остит, либо остеомалация. На электрокардиограмме укорочение расстояния Q—T на почве гиперкальцемии встречается только при первичных гиперпаратиреозах и остеомалациях в результате алкалоза.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВТОРИЧНЫХ ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОВ

Вторичные гиперпаратиреозы делятся на две большие группы: на гиперпаратиреозы почечного и непочечного происхождения.

Среди *вторичных гиперпаратиреозов почечного происхождения* необходимо дифференцировать почечный генерализованный фиброзный остит («почечный рахит») от остеомалаций, сопровождающихся ацидозом почечного происхождения, и остеомалаций в сопровождении синдрома Фанкони. Кроме этого надо уметь отличить и от прочих вторичных гиперпаратиреозов, сопровождающихся остеомалацией.

Три формы почечных остеопатий отличаются друг от друга отчасти на основании содержания неорганического фосфора сыворотки и аминоацидурии, характеризующей синдром Фанкони. При почечном рахите мы имеем гипофосфатемию, а почечная ацидотическая остеомалация и синдром Фанкони, где поражены только почечные канальцы, характеризуются понижением содержания неорганического фосфора сыворотки. Локализация повреждения почек объясняет, что содержание остаточного азота крови повышается при почечном рахите и остается нормальным при двух других почечных остеопатиях. Синдром Фанкони отличается от остеомалации на почве почечного ацидоза аминоацидурией и наличием почечной гликозурии. Проведение дифференциальной диагностики с помощью рентгена не всегда является возможным. В случаях остеопатий канальцевого происхождения чаще наблюдается образование плохо обызвествляющейся остеонидной мозоли (ложные переломы, узлы Лузера). При «почечном рахите» обнаруживаются ложные кисты и узлы Шморля. При почечных остеопатиях коричневые опухоли на биопсии не обнаруживаются.

Проведение дифференциального диагноза касается, среди *вторичных гиперпаратиреозов непочечного происхождения*, рахита детского возраста от недостаточного приема Са и витамина D, остеомалаций на почве недостаточного всасывания Са и витамина D (спру, «местный спру», идиопатическая стеаторрея, хронические воспаления поджелудочной железы) и остеомалаций от усиленной потери кальция (беременность, кормление, менструации) или от чрезмерного потребления щелочей. Основные принципы проведения дифференциального диагноза следующие. Основное отличие между рахитом и остеомалацией той же этиологии заключается в данных анамнеза: рахит, возникающий в раннем детском возрасте, является не чем иным, как одним из видов остеомалаций, имеющих место еще до закрытия эпифизарных фуг. На рентгене, соответственно беспорядочному разрастанию хряща, обнаруживается неправильная линия эпифиза. У взрослых можно обнаружить зоны, состоящие из обызвествляющейся остеонидной ткани (зоны Лузера). Несмотря на процессы деминерализации, кости сохраняют свое пластинчатое строение. Трабекулы имеют широкие остеонидные края. Кости большей частью сгибаются, но не ломаются. Рахит нередко сопровождается карликовым ростом и умственной отсталостью. В отношении различных симптомов рахита (квадратный череп, рахитические узлы и т. п.) ссылаемся

на монографии, занимающиеся этим вопросом. Уровень кальция сыворотки при рахите и остеомалациях остается нормальным или понижается. То же самое касается изменений концентрации неорганического фосфора сыворотки. Характер изменений уровней кальция и фосфора сыворотки только отчасти зависит от количества их в питательном материале. Их уровень зависит еще от способности паращитовидных желез реагировать на гипокальцемию выработкой необходимого количества паратгормона. Что реактивность тканей тоже играет роль, доказывается именно существованием псевдопсевдогиперпаратиреозов. С точки зрения диагноза важным признаком является то обстоятельство, что симптомы как рахита, так и остеомалаций одинаковой с ним этиологии бледнеют под влиянием лечения препаратами Са, Р и витамина D.

Тяжелые поносы (спру, целиакция, хронические воспаления поджелудочной железы) всегда сопровождаются гипокальцемией и гипофосфатемией. Кальций при этих заболеваниях почти совсем не выводится с мочой. Тем больше кальция обнаруживается в кале. Содержание больших количеств жиров (нейтральных жиров, жирных кислот, кальциевых мыл) в кале определяется уже невооруженным глазом (кал блестящий и серый). Жировой стул выделяется обычно в большом количестве, в нем можно обнаружить мышечные волокна, сохраняющие поперечную полосатость. Другие жирорастворимые витамины тоже плохо всасываются. Недостаток витамина К может находить свое клиническое проявление в кровоточивости. В результате недостатка комплекса витамина В, из водорастворимых витаминов, можно у этих больных обнаружить глоссит и трещины. Неудовлетворительное питание больных проявляется помимо общего истощения еще и гипопротеинемией.

Гипокальцемию на почве беременности и кормления могут стать причиной возникновения вторичных гиперпаратиреозов. Усиленная работа паращитовидных желез, однако, не всегда сможет восстановить пониженный уровень кальция, и поэтому при этих формах остеомалаций, как при сопровождающихся опорожнением жирового стула, нередко наблюдается приступ тетании.

Вторичные гиперпаратиреозы от обильного приема щелочей характеризуются — как и первичные — высоким уровнем кальция сыворотки, но в отличие от последних при этом всегда имеется норма- или гипофосфатемия и содержание кальция мочи всегда понижается. На конъюнктивальной оболочке обнаруживается отложение извести и маргинальный кератит.

Активность щелочной фосфатазы сыворотки усиливается при всех формах гиперпаратиреозов, за исключением почечной формы первичных гиперпаратиреозов.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРПАРАТИРЕОЗОВ ОТ ДРУГИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КОСТЕЙ

Прежде всего надо напомнить здесь о различных заболеваниях обмена веществ, сопровождающихся диффузными изменениями костей. В основе этих заболеваний лежит пониженная функция остеобластов: они не образуют в достаточном количестве основного вещества костей. Эти заболевания делятся на две большие группы: 1. *Остеопорозы* различной

этиологии с нормальным уровнем и кальция сыворотки и *несовершенное костеобразование*. 2. *Остеопороз от бездействия* с высоким уровнем кальция сыворотки.

Различаются *эндокринные и неэндокринные формы остеопорозов*. Болезнь Кушинга, синдром Кушинга, акромегалия, гипертиреоз, сахарный диабет и климакс могут осложняться возникновением остеопороза. В группу остеопорозов неэндокринного характера входят и те формы, которые связаны с недостаточным питанием, недостатком витамина С и т. н. «идиопатический» остеопороз. Старческий остеопороз стоит как бы посередине между эндокринной и неэндокринной группами.

Все формы остеопорозов одинаково характеризуются нормальным уровнем кальция и фосфора сыворотки. Единственным исключением является лишь остеопороз от бездействия, где имеется высокая концентрация кальция в сыворотке. Остеопорозы эндокринного происхождения легко распознаются на основании соответствующих признаков данного эндокринного заболевания. От гиперпаратиреозов они отличаются данными определения концентраций кальция и фосфора сыворотки. Важным отличительным симптомом является то, что активность щелочной фосфатазы не усиливается при остеопорозах. Это понятно, если мы учтем, что величина щелочной фосфатазы отражает деятельность остеобластов.

Из вышесказанного явствует, что несмотря на костные изменения, представляющие собой наиболее выраженные клинические проявления гиперпаратиреозов, остеомалаций и остеопорозов, рентгеновская картина дает наименее надежные данные для проведения дифференциального диагноза. Остеомалация чаще всего обнаруживается на конечностях, остеопороз на позвоночнике и генерализованный фиброзный остит на костях черепа. Наличие кист и коричневых опухолей является характерным для болезни Реклингхаузена. Ложные переломы, окутанные остеондной тканью, характеризуют остеомалацию.

Несовершенное костеобразование (иначе *fragilitas ossium*) объясняется торможением деятельности остеобластов по наследственной причине. Бросается в глаза синеватый цвет склеры у этих больных. Больные часто глухи. Концентрация кальция и фосфора сыворотки остается нормальной. Если к основному заболеванию присоединяется еще и авитаминоз D, то умеренно усиливается активность щелочной фосфатазы сыворотки. Утончается кортикальный слой костей. Обнаруживается диффузный остеопороз со следами множественных переломов. Череп деформируется. Не наступает окостенения швов. Задерживаются рост и общее развитие больных.

Образуется остеопороз с высоким уровнем кальция сыворотки, если у растущего ребенка, т. е. обладающего физиологически усиленной функцией остеобластов, — одна или несколько конечностей находятся в состоянии покоя из-за переломов, бездействуют из-за полиомиелита (Албрайт и сотр., 1941). Эти формы отличаются от первичных гиперпаратиреозов нормальным уровнем фосфора сыворотки. Иммобилизация взрослых в случае заболеваний, сопровождающаяся деструктивными изменениями костей (например, болезнь Педжета), тоже может привести к возникновению острого остеопороза.

Среди *локализованных заболеваний костей* прежде всего приходится отличать от болезни Реклингхаузена т. н. *полиостотическую дисплазию* (синдром Албрайта; *osteodystrophia fibrosa unilateralis; osteitis fibrosa localisata; osteodystrophia fibrosa cystica generalisata*) (Хорвитц и сотр., 1939; Фалконер и сотр. 1942; Лихтенштейн и сотр., 1932; Муррей и сотр., 1946; Албрайт, 1947). В основе заболевания лежит заполнение костномозговой полости фиброзной тканью при участии костеобразующей мезенхимы. В костях чередуются гипо- и гиперостотические процессы. Заболевание рентгенологически отличается от генерализованного фиброзного остита гипер- и гипостотическим своим типом и тем, что этот процесс является не генерализованным, а односторонним или большей частью сегментарным. Деминерализация касается только заболевших участков костей (отсюда название локализованных заболеваний костей даже в том случае, если поражаются несколько костей одновременно). Уровень кальция и фосфора сыворотки не изменяется. В случае более распространенного поражения костей может усиливаться активность щелочной фосфатазы. У девушек может быть преждевременное половое созревание. На коже нередко отмечаются светло-коричневые пигментные пятна, расположенные соответственно сегментарной локализации костных поражений.

При болезни Алберс—Шёнберга (мраморная болезнь) новообразование костей протекает без фиброзного остита. Передозировка паратгормона вызывает подобную картину в эксперименте на животных. На рентгене кости выглядят равномерно плотными. Болезнь Педжета (деформирующий остит) на основании поверхностного сходства рентгеновской картины долгое время считали одной из форм фиброзно-кистозного остита. По нашим сегодняшним знаниям о патогенезе заболевания, мы считаем, что паращитовидные железы не играют никакой роли в этиологии данного заболевания. Разрушение костей является первичным патологическим процессом при этом заболевании, этот процесс перекомпенсируется усиленной деятельностью остеобластов. Резкое усиление активности щелочной фосфатазы крови как раз и объясняется гиперфункцией остеобластов. Уровень кальция сыворотки не изменяется. Концентрация фосфора сыворотки либо остается нормальной, либо умеренно повышается. В далеко зашедших случаях может усиливаться выделение кальция, что в свою очередь может повлечь за собой возникновение нефрокальциноза. Рентгеновская картина характеризуется тем, что процессы деструкции и образования костей встречаются одновременно. Этим и объясняется, что кости черепа утолщаются в одних местах и «изъедены молью» в других. Трабекулярная структура длинных трубчатых костей грубая и плотная. Длинные кости часто искривляются.

Нередко рентгенолог обнаруживает *солитарные кисты* в концах длинных трубчатых костей. Данные микроскопического исследования этих участков ничем не отличаются от множественных кист при болезни Реклингхаузена. Уровень кальция, фосфора и активность фосфатазы сыворотки остаются нормальными. Заболевание не прогрессирует. *Солитарные или множественные энхондромы* сопровождаются тоже нормальным уровнем кальция и фосфора сыворотки.

Иногда приходится дифференцировать гиперпаратиреозы от *костных локализаций* некоторых *опухолевых заболеваний*. Прежде всего надо говорить при этом о *множественной миеломе*. В основе заболевания лежит опухолевое перерождение плазматических клеток костного мозга. Данные рентгена очень напоминают генерализованный фиброзный остит, т. к. и в этом случае обнаруживаются круглые отверстия в костях черепа и диффузного характера остеопорозов со стороны других костей. Уровень кальция сыворотки повышается так же как и при первичных гиперпаратиреозах с той разницей, что при этом заболевании повышается уровень кальция сыворотки, большей частью за счет соединенного с белками кальция, а не за счет диффундабельного кальция. Уровень фосфора сыворотки не изменяется, но при почечной недостаточности, так же как и при гиперпаратиреозах, может понижаться. Активность щелочной фосфатазы усиливается редко и всегда умеренно. Увеличение количества общего белка и главным образом глобулиновой фракции сыворотки является важным признаком. Усиленное выделение кальция с мочой и при этом заболевании может стать причиной образования почечных камней и нефрокальциноза. Белковые тела Бенс—Джонса обнаруживаются в моче в 50—70% всех случаев (Гуттманн и сотр., 1936; Джекобсен и сотр., 1944). Обнаружение т. н. «миелома-клеток» в пунктате костного мозга решает диагноз. В периферической крови иногда в большом количестве обнаруживаются плазматические клетки.

Костные метастазы рака различных органов иногда представляют собой трудности при дифференциальной диагностике, т. к. при обширном поражении костей может увеличиваться концентрация кальция в сыворотке и, одновременно с этим, больные могут выделять много кальция с мочой. В этих случаях, естественно, увеличивается возможность образования почечных камней. Уровень щелочной фосфатазы крови тоже может быть повышенным. Все же химический состав крови и мочи в большинстве случаев остается нормальным, и тогда легко дифференцировать эти заболевания от гиперпаратиреозов. Очень часто можно отличить эти заболевания уже на основании рентгеновских снимков. Раковое разрушение кости характеризуется четкими краями и такие участки окружены здоровой костной тканью. Метастазы встречаются главным образом в костях, окружены здоровой костной сетью: т. е. в костях черепа, ребрах, позвонках, проксимальных окончаниях костей рук и ног. В тяжелых случаях, помимо четко ограниченного разрушения кости, можно обнаружить диффузное обызвествление. Первичная опухоль чаще всего обнаруживается в грудных железах, предстательной железе, бронхах, щитовидной железе или в почках (гипернефромы). Бывает, однако, что небольшие опухоли предстательной железы, почти не пальпируемые, дают раковые метастазы в кости. Биопсия кости решает диагноз, но обычно можно поставить диагноз, не прибегая к помощи биопсии.

При *нейрофиброматозах* химический состав крови не изменяется. Симметричная атрофия и участки обызвествления встречаются главным образом на черепе, позвонках, в нижней части бедренной и верхней части большой берцовой костей. Кисты образуются редко (Таннхаузер, 1944). В подкожной ткани прощупываются плотные нейрофиброма-

тозные узлы. Часто отмечается пигментация кожи. Преждевременное половое созревание встречается большей частью у девушек. Заболевание может поражать нескольких членов одной и той же семьи.

Эозинофильные грануломы встречаются редко и имеют хороший прогноз. Патологический процесс разрушает кости, образуются круглые отверстия. Содержание кальция, фосфора и щелочной фосфатазы сыворотки остается нормальным. Обнаружение круглых инфильтратов в легких и чувствительность к лучам помогают в дифференциальной диагностике от других заболеваний костей.

Костные метастазы «доброкачественной метастазирующей гемангиомы» обнаруживаются только с помощью биопсии.

«Заболевания отложения» липоидов часто сопровождаются деструкциями костей (Таннхаузер, 1940). Уровни кальция, неорганического фосфора и щелочной фосфатазы сыворотки остаются неизменными при всех заболеваниях, относящихся к этой группе. Уровень холестерина сыворотки при *болезни Гоше* большей частью не изменяется, но может быть пониженным. Уровень холестерина плазмы остается нормальным или умеренно повышается при *болезни Ниман—Пика* и *болезни Ханд—Шюллер—Христиана*. Концентрация билирубина сыворотки увеличивается при *болезни Гоше*. Рентгеновские изменения костей при различных липоидозах часто напоминают гиперпаратиреоз, но обнаружение характерных изменений со стороны периферической крови и костного мозга облегчает проведение дифференциального диагноза. Остеопороз, остеосклероз с искривлением бедренной кости и сплющиванием позвонков встречаются при *болезни Гоше*. Со стороны крови отмечаются нормохромная анемия, лейкопения, тромбопения и относительный лимфоцитоз. Наличие клеток типа Гоше в пунктате костного мозга решает диагноз.

Болезнь Ниман—Пика является врожденным, нередко семейным заболеванием. Дифференцировать от гиперпаратиреозов её можно на основании нормального химического состава крови, спленоmegалии, гепатомегалии, увеличения лимфатических узлов, синевато-черной пигментации слизистой оболочки и кожи, макроцитарной анемии и обнаружения т. н. пенистых клеток в крови и костном мозгу.

При *болезни Ханд—Шюллер—Христиана* кости как бы «проколоты горячим железом». Помимо этих характерных деструкций со стороны костей иногда встречается фиброзно-кистозный остит со спонтанными переломами. При биопсии свежих поражений костей можно обнаружить наличие «пенистых клеток», содержащих в себе холестерин. Заболевание часто сопровождается несахарным диабетом, экзофтальмом и ксантоматозом. Поражения костей характеризуются чувствительностью к лучам.

Уже было упомянуто о том, что остеопороз от бездействия сопровождается гиперкальциемией. Имеются еще и другие заболевания, сопровождающиеся гиперкальциемией. Иногда нужно дифференцировать эти заболевания от гиперпаратиреозов. В эту группу заболеваний входят: *саркоид Бека*, *гиперкальциемия от приема больших количеств молока* и *гиперкальциемические состояния от передозировки некоторых гормонов и витамина D* (они иначе могут быть названы *hypercalcaemia factitia*).

Среди этих заболеваний *саркоид Бека* особенно напоминает гиперпаратиреозы: при обоих заболеваниях одинаково имеются гиперкальциемия, усиленная активность щелочной фосфатазы, гиперкальциурия, склонность к образованию почечных камней и кистозные изменения в костях. Саркоид Бека можно дифференцировать на основании высокого уровня неорганического фосфора сыворотки, гиперглобулинемии и того, что изменения костей носят характер микрокистозных поражений, расположенных главным образом в костях рук и ног. Для саркоида Бека нехарактерно диффузное обызвествление. Твердая пластинка сохраняется в зубах. Рентгенолог обнаруживает характерные изменения в легких.

Рентгеновская картина костных изменений на почве приема больших количеств молока та же самая, как при употреблении щелочей. Диагноз основывается на данных анамнеза.

Заболевания, входящие в группу *hypercalcaemia factitia*, характеризуются следующим: при *гипервитаминозе D* уровень кальция сыворотки может быть и нормальным, но чаще всего повышается вместе с концентрацией неорганического фосфора сыворотки. Активность щелочной фосфатазы либо усиливается, либо остается нормальной. Увеличивается содержание кальция и фосфора мочи. Рентгеновский снимок кости напоминает гиперпаратиреоз. Соли извести могут выпадать в осадок в почечных канальцах — соответственно почечным пирамидам — и т. н. метастатические осадки извести могут быть обнаружены и в других местах. Отмечаются отсутствие аппетита, истощение, тошнота, рвота и запоры. Больные обычно апатичны. Смерть наступает от почечной недостаточности (Фримен и сотр., 1946; Кауфман и сотр., 1947). Анамнез помогает в постановке правильного диагноза.

Передозировка паратгормона (гипер-гиперпаратиреозидизм) сопровождается такими же изменениями химизма крови, как первичный гиперпаратиреоз. В анамнезе имеются указания на передозировку паратгормона.

В лечении рака грудной железы применяются *большие дозы тестостерона*. В лечении же рака предстательной железы применяются *большие дозы эстрогенов*. Передозировка обоих гормонов повышает уровень кальция сыворотки, причем уровень фосфора и активность щелочной фосфатазы сыворотки остаются нормальными. В костях могут быть обнаружены кистозные некрозы. Диагноз можно легко поставить, имея соответствующий анамнез. Передозировка тестостерона у женщин сопровождается вирилизацией; передозировка эстрогенов у мужчин вызывает импотенцию.

Почечную форму гиперпаратиреозов необходимо дифференцировать от почечно-каменной болезни и от нефрокальцинозов различного происхождения (например, дегидратация, воздействие палочек Пфейфера). Если почечные камни состоят из солей кальция, то уровень кальция в сыворотке будет либо нормальным, либо слегка пониженным. Уровень фосфора не изменяется. Со стороны мочи отмечается гиперкальциурия. Почечные камни обнаруживаются с помощью внутривенной или ретроградной пиелографии. В части случаев уролог обнаруживает врожденное сужение мочеиспускательного канала. Изучение химического состава камней обнаруживает, что выделяемые больными камни не содержат кальция.

Обызвествление почечных пирамид дает равномерную, иногда более расширенную тень при нефрокальцинозах на почве дегидратации или патологического влияния палочек Пфейфера. Не изменяется уровень кальция сыворотки. В моче обнаруживается гиперкальциурия.

В конкретном случае иногда приходится дифференцировать вторичные гиперпаратиреозы, осложняющие некоторые первичные почечные заболевания от вторичных нефрокальцинозов и почечной недостаточности, осложняющих первичные гиперпаратиреозы. В проведении дифференциального диагноза помогают следующие соображения. Если увеличивается только одна из паращитовидных желез, это говорит в пользу первичного гиперпаратиреоза. Уровень кальция сыворотки всегда повышается при первичных гиперпаратиреозах, в то время как при гиперпаратиреозах, осложняющих некоторые почечные заболевания, уровень кальция сыворотки остается всегда нормальным или даже понижается.

Литература

- Albertini, A. — Koller, F. — Gaiser, H., Functioning Parathyroid Tumor with Liver Metastasis. Acta Endocr. (Kbh.) 12, 289 (1953).
Albright, F. — Ellsworth, R., Studies on the Physiology of the Parathyroid Glands; Calcium and Phosphorus Studies on a Case of Idiopathic Hypoparathyroidism. J. clin. Invest. 7, 183 (1929).
Albright, F., Hyperparathyroidism; its Diagnosis and Exclusion. New Engl. J. Med. 209, 476 (1933).
Albright, F., Parathyroids-Physiology and Therapeutics. JAMA 118, 527 (1941).
Albright, F., Polystotic Fibrous Dysplasia; Defense of Entity. J. clin. Endocr. 7, 307 (1947).
Albright, F. — Bloomberg, E., Hyperparathyroidism and Renal Disease, with Notes as to Formation of Calcium Casts in this Disease. Trans. Amer. Ass. Gen.-urin. Surg. 27, 195 (1934).
Albright, F. — Baird, P. C. — Cope, O. — Bloomberg, E., Studies on Physiology of Parathyroid Glands; Renal Complications of Hyperparathyroidism. Amer. J. med. Sci. 187, 49 (1934).
Albright, E. — Bloomberg, E. — Castleman, B. — Churchill, E. D., Hyperparathyroidism Due to Diffuse Hyperplasia of All Parathyroid Glands rather than Adenoma of One; Clinical Studies on Three such Cases. Arch. Intern. Med. 54, 315 (1934).

- Albright, F.—Drake, T. G.—Sulkowitch, H. W., Renal Osteitis Fibrosa Cystica; Report of a Case with Discussion of Metabolic Aspects. *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 60, 377 (1937).
- Albright, F.—Burnett, C. H.—Cope, O.—Parson, W., Acute Atrophy of Bones (Osteoporosis) Simulating Hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.* 1, 711 (1941).
- Albright, F.—Forbes, A. P.—Hennemann, P. H., Pseudo-pseudo-hypoparathyroidism. *Trans. Assoc. Am. Physicians* 64, 337 (1952). цит. Barttel, *The Parathyroids*. *Ann. Rev. Physiol.* 16, 429 (1954).
- Albright, F.—Burnett, C. H.—Smith, P. H.—Parson, W., Pseudohypoparathyroidism—Example of „Seabright-Bantam Syndrome” Report of 3 Cases. *Endocrinology* 30, 922 (1942).
- Alexander, H. B.—Pemberton, J. De J.—Kepler E. J.—Broders, A., Functional parathyroid Tumors and Hyperparathyroidism. *Amer. J. Surg.* 65, 157 (1944).
- Andersen, D. H.—Schlesinger, E. R., Renal Hyperparathyroidism with Calcification of Arteries in Infancy. *Amer. J. Dis. Child.* 63, 102 (1942).
- Bakwin, H., Tetany in Newborn Infant; Relation to Physiologic Hypoparathyroidism. *J. Pediat.* 14, 1 (1939).
- Barnicot, N. A., Local Action of Parathyroid and Other Tissues on Bone in Intracerebral Grafts. *J. Anat. (London)* 82, 233 (1948).
- Bastai, P.—Dogliotti, G. C., Hyperparathyroidie et syndromes angiospastiques; résultats de la parathyreoïdectomie partielle dans l'endartérite du type Buergeret dans l'endartérite diabétique: contribution clinique et interprétation physiopathogénique. *Presse méd.* 42, 1766 (1934).
- Bellin, D. E.—Gerschwin, B. S., Hyperparathyroidism with Renal Insufficiency. *Amer. J. Med. Sci.* 190, 519 (1935).
- Black, B. M., Surgical Aspects of Hyperparathyroidism; Review of 63 Cases. *Surg. Gynec. Obstet.* 87, 172 (1948).
- Bodansky, M., Changes in Serum Calcium, Inorganic Phosphate and Phosphatase Activity in Pregnant Women. *Amer. J. Clin. Path.* 9, 36 (1939).
- Bodansky, M.—Duff, V. B., Regulation of Level of Calcium in Serum during Pregnancy. *JAMA* 112, 223 (1939).
- Brehme, P.—György, P., Stoffwechselwirkung und klinische Verwendbarkeit des Epithelkörperchenhormons (Collip). *Jb. Kinderheilk.* 118, 143 (1927).
- Brolin, S., Size of Pituitary Body and its Lobes after Thyroidectomy and after Parathyroidectomy in Adult Male and Female Rats. *Acta Endocr. (Kbh.)* 1, 304 (1949).
- Cantarow, A.—Stewart, H. L.—Morgan, D. R., Chronic Idiopathic Parathyroid Tetany. *Endocrinology* 24, 556 (1939).
- Carnes, W. H.—Osebold, J.—Stoerk, H. C., Parathyroid Function in Hypophysectomized Rat. *Amer. J. Physiol.* 139, 188 (1943).
- Castleman, B.—Mallory, T. B., Pathology of the Parathyroid Gland in Hyperparathyroidism; Study of 25 Cases. *Amer. J. Path.* 11, 1 (1935).
- Castleman, B.—Cope, O., Primary Parathyroid Hypertrophy and Hyperplasia; Review of 11 Cases at Massachusetts General Hospital. *Bull. Hosp. Joint. Diseases* 12, 368 (1951).
- Chambers, E. L.—Gordon, G. S.—Goldman, L.—Reifenstein, E. C., Test for Hyperparathyroidism: Tubular Reabsorption of Phosphate. Phosphate Deprivation and Calcium Infusion. *J. clin. Endocr.* 16, 1507 (1956).
- Clarke, J., Commentaries on some of the most Important Diseases of Children. 78—98. Longman, London 1815.
- Collip, J. B.—Pugsley, L. I.—Selye, H.—Thomson, D. L., Observations Concerning Mechanism of Parathyroid Hormone Action. *Brit. J. exp. Path.* 15, 335 (1934).
- Cope, O., Endocrine Aspect of Enlargements of Parathyroid Glands. *Surgery* 16, 273 (1944).
- Courtial, J. J., Nouvelles observations anatomiques sur leurs maladies extraordinaires et sur quelques autres sujets. L. D'Houry, Paris, 1705.
- Courvoisier, B.—Berthoud, E.—Zahnd, G.—Grandjean, A., Physiologie et la pathologie clinique des parathyroïdes. *Helv. med. Acta* 16, Suppl. XXXVIII. (1959).
- Crawford, J. D.—Osborne, M.—Talbot, N. B.—Terry, M. L.—Morrill, M. F., Parathyroid Glands and Phosphorus Homeostasis. *J. clin. Invest.* 29, 1448 (1950).
- Dent, C. E., Physiology of the Parathyroid Glands. *Proc. roy. Soc. Med.* 46, 291 (1953).
- Drake, T. G.—Albright, F.—Castleman, B., Parathyroid Hyperplasia in Rabbits Produced by Parenteral Phosphate Administration. *J. clin. Invest.* 16, 203 (1937).
- Drake, T. G.—Albright, F.—Bauer, W.—Castleman, B., Chronic Idiopathic Hypoparathyroidism; Report of Six Cases with Autopsy Findings in One. *Ann. In.*
- Eaton, L. M.—Haines, S. F., Parathyroid Insufficiency with Symmetrical Cerebral Calcification. *JAMA* 113, 749 (1939).

- Elsworth, R., Studies on Physiology of Parathyroid Glands; Action of Parathyroid Extract on Renal Threshold for Phosphorus. *J. Clin. Invest.* 11, 1011 (1932).
- Elrich, H.—Albright, F.—Bartter, F. C.—Forbes, A. P.—Reeves, J. D., Further Studies on Pseudohypoparathyroidism. Report of 4 New Cases. *Acta endocr. (Kbk.)* 5, 199 (1950).
- Engel, G., Übereinen Fall von cystoider Entartung des gesammten Skeletts. *Pietsch Giessen* 1864.
- Engel, M. B., Mobilisation of Mucoprotein by Parathyroid Extract. *Arch. Path. (Chicago)* 53, 339 (1952).
- Engfeldt, B., Studies on Parathyroidal Function in Relation to Hormonal Influences and Dietetic Conditions. *Acta endocr. (Kbh.)* 5, 3 (1950).
- Essen, K. W., Begriffbestimmung und Therapie der larvierten Tetanie. *Die Therapiewoche* 4, 7 (1953).
- Falconer, M. A.—Cope, C. L.—Robb-Smith, A. H. T., Fibrous Dysplasia of Bone with Endocrine Disorders and Cutaneous Pigmentation (Albright's Disease). *Quart. J. Med.* 11, 121 (1942).
- Fender, F. A., Watermelon Sound; Diagnostic Sign in Hyperparathyroidism. *JAMA* 154, 1085 (1954).
- Freeman, S.—Rhoads, P. S.—Yeager, L. B., Toxic Manifestations associated with Prolonged Etran Ingestion. *JAMA* 130, 197 (1946).
- Fretheim, B.—Lange, H. F., Carcinoma of Parathyroid with Hyperparathyroidism *Acta endocr. (Kbh.)* 1, 203 (1948).
- Gerlóczy, F., Idiopathic Tetany, Symptomatology and Therapy. *Paediat. danub.* 3, 23 (1948a).
- Gerlóczy, F., Normocalcaemic Tetany. *Paediat. danub.* 3, 134 (1948b).
- Gerlóczy, F.—Farkas, K., Hyperparathyroidism in Newborn of Mother with Chronic Hypoparathyroidism. *Acta med. Acad. sc. Hung.* 4, 73 (1953).
- Greene, J. A.—Swanson, L. W., Psychosis in Hypoparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 14, 1233 (1941).
- Gutman, A. B.—Tyson, T. L.—Gutman, E. B., Serum Calcium, Inorganic Phosphorus and Phosphatase Activity in Hyperparathyroidism, Paget's Disease, Multiple Myeloma and Neoplastic Disease of Bones. *Arch. Intern. Med.* 57, 379 (1936).
- Haberfeld, W., Die Epithelkörperchen bei Tetanie und bei einigen anderen Erkrankungen. *Virchows Arch. path. Anat.* 203, 282 (1911).
- Hadorn, W.—Stucki, P., Zur Tetaniefrage. *Helv. Med. Acta* 18, 1 (1951).
- Haines, S. F., Hyperparathyroidism due to Parathyroid Adenoma with Death from Parathyroid hormone Intoxication. *Amer. J. Med. Sci.* 197, 85 (1939).
- Ham, A. W.—Littner, N.—Drake, T. G. H.—Robertson, E. C.—Tisdall, F. F., Physiological Hypertrophy of Parathyroids, its Cause and its Relation to Rickets. *Amer. J. Path.* 16, 277 (1940).
- Hamilton, B.—Schwartz, C., Method for the Determination of Small Amounts of Parathyroid Hormone. *J. Pharmacol.* 46, 285 (1932).
- Hamilton, B.—Highmann, W. J., Test for Abnormally Large Amounts of Parathyroid Hormone in Blood. *J. clin. Invest.* 15, 99 (1936).
- Handler, P.—Cohn, D. V., Effect of Parathyroid Extract on Renal Function. *Amer. J. Physiol.* 169, 188 (1952).
- Hannon, R. R.—Shorr, E.—McClellan, W. S.—Du Bois, E. F., Case of Osteitis Fibrosa cystica (osteomalacia?) with Evidence of Hyperactivity of Parathyroid Bodies; Metabolic Study. *J. clin. Invest.* 8, 215 (1930).
- Harrison, M.—Mordin, B. E. C., Renal Excretion of Phosphorus and Hyperphosphataemia after Parathyroidectomy *Lancet* 245 (1960. I.).
- Heller, M.—McLean, F. C.—Bloom, W., Cellular Transformations in mammalian Bones Induced by Parathyroid Extract. *Amer. J. Anat.* 87, 315 (1950).
- Hoesch, K., Katarakt und Nebenschilddrüsenepilepsie. *Dtsch. med. Wschr.* 63, 1582 (1937).
- Hoesch, K., Die Epithelkörpercheninsuffizienz und die Epithelkörperchenepilepsie. *Münch. med. Wschr.* 84, 467 (1937).
- Holtz, F., A T. 10. Bericht über Erfahrungen mit A. T. 10. mitgeteilt in der Sitzung der Berliner Gesellschaft für Psychiatrie und Nervenkrankheiten am 12. Dezember 1933. *Klin. Wschr.* 13, 104 (1934).
- Horwitz, T.—Cantarow, A., Polyostotic Fibrous Dysplasia; Report of Case. *Arch. Intern. Med.* 64, 280 (1939).
- Ingalls, T. F.—Donaldson, G. A.—Albright, F., Locus of Action of Parathyroid Hormone; Experimental Studies with Parathyroid Extract on Normal and Nephrectomized Rats. *J. clin. Invest.* 22, 603 (1943).
- Jacobsen, B. M.—Millner, L., Detection of Urinary Bence-Jones Protein. *Amer. J. Clin. Path.* 14, 138 (1944).

- Jacobs, E. — Verbanck, M., Renal Action of Parathyroid Hormone in Man. *Acta Med. scand.* 145, 143 (1953).
- Jaffe, H. L. — Bodansky, A. — Blair, J. E., Fibrous Osteodystrophy (osteitis fibrosa) in Experimental Hyperparathyroidism of Guinea-Pigs. *Arch. Path. (Chicago)* 11, 207 (1931).
- Jaffe, H. L., Hyperparathyroidism (Recklinghausen's Disease of Bone). *Arch. Path. (Chicago)* 16, 63 (1933).
- Jahan, A. — Pitts, R. F., Effect of Parathyroid on Renal Tubular Reabsorption of Phosphate and Calicum. *Amer. J. Physiol.* 155, 42 (1948).
- Jenny, F., Bemerkungen zur Tetanie als posttraumatisches Syndrom. *Ärztl. Wschr.* 7, 742 (1952).
- Jesserer, H., Kann eine bei einer Kropfoperation entstandene Nebenschilddrüseninsuffizienz heilen? *Wien. Klin. Wschr.* 65, 317 (1953).
- Julesz, M. — Holló, I. — Szinay, Gy. — Jellinek, H., Morgagni syndroma (Синдром Морганьи), Magyar Belorv. Arch., 8, 58 (1955).
- Kau/mañ, P. — Beck, R. D. — Wiseman, R. D., Vitamin D („etron") Therapy in Arthritis; Treatment Followed by Massive Metastatic Calcification, Renal Damage and Death. *JAMA* 134, 688 (1947).
- Keating, F. R. jr., Hyperparathyroidism. *Amer. J. Orthodont.* 33, 116 (1947).
- Keating, F. R. jun. — Cook, E. N., The Recognition of Primary Hyperparathyroidism. *JAMA* 129, 499 (1945).
- Kellogg, F. — Kerr, W. J., Electrocardiographic Changes in Hyperparathyroidism. *Amer. Heart. J.* 12, 346 (1936).
- Klein, R. — Gow, R. C., Interaction of Parathyroid Hormone and Vitamin D on the Renal Excretion of Phosphate. *J. clin. Endocr. Metab.* 13, 271, (1953).
- Klendshoj, N. C. — Koepf, G. F., Serum Phosphatase Activity in Hyperparathyroidism. *J. clin. Endocr.* 3, 351 (1943).
- Kochakian, C. D. — Terepka, A. R., Effect of Parathyroid Extract on Tissue Enzymes and Serum and Urinary Phosphorus. *Amer. J. Physiol.* 165, 142 (1951).
- Koster, S., Experimentelle Untersuchung der Hypophysenfunktion beim Hunde. *Arch. ges. Physiol.* 224, 212 (1930).
- Lachmann, A., Hypoparathyroidism in Denmark; Clinical Study. *Acta med. scand. Suppl.* 121, 1 (1941).
- Lahey, F. H. — Haggarth, G. E., Hyperparathyroidism; Clinical Diagnosis and Operative Technique of Parathyroidectomy. *Surg. Gynec. Obstet.* 60, 1033 (1935).
- Learner, N. — Brown, C. L., Ectodermal Disorders in Chronic Hypoparathyroidism. *J. clin. Endocr.* 3, 261 (1943).
- Leriche, R. — Jung, A., Résultats éloignés de diverses opérations parathyroïdiennes dans trois cas de sclérodermie. *Rev. chir. (Paris)* 73, 77 (1935a).
- Leriche, R. — Jung, A., Recherche sur la nature de la sclérodermie; ostéolyse; surcharge calcique de la peau; signification des chiffres indiquant la teneur en calcium du sérum et des urines. *Press. méd.* 43, 1361 (1935b).
- Lichtenstein, L. — Jaffe, H. L., Fibrous Dysplasia of Bone; Condition Affecting One, Several or Many Bones, Graver Cases of Which May Present Abnormal Pigmentation of Skin, Premature Sexual Development, Hyperthyroidism or Still Other Extraskeletal Abnormalities. *Arch. Path. (Chicago)* 33, 777 (1942).
- Loos, D., Über Tetanie, insbes. postoperative Tetanie. *Z. ges. inn. Med.* 7, 610 (1952).
- McCrory, W. W. — Formen, C. W. — McNamara, H. — Barnett, H. L., Renal Excretion of Inorganic Phosphate in Newborn Infants. *J. clin. Invest.* 31, 357 (1952).
- McCune, D. J. — Mason, H. H. — Clarke, H. T., Intractable Hypophosphatemic Rickets with Renal Glycosuria and Acidosis (Fanconi syndrome); Report of Case in which Increased Urinary Organic Acids Were Detected and Identified with Review of Literature. *Amer. J. Dis. Child.* 65, 81 (1943).
- Mackler, H. — Fouts, J. R. — Birsner, J. W., Familial Pseudohypoparathyroidism; Report of 2 Cases. *Calif. Med.* 77, 332 (1952).
- McLean, F. C. — Bloom, W., Calcification and Ossification; Mobilization of Bone Salt by Parathyroid Extract. *Arch. Path. (Chicago)* 32, 315 (1941).
- Malmejac, J. — Cruck, S. — Naverre, G. — Naurais, E., Sur les modifications de l'équilibre protidique sanguin après ablation des parathyroïdes. *C. R. soc. Biol. (Paris)* 142, 505 (1948a).
- Malmejac, J. — Cruck, S. — Enrich, S., Influence des glands parathyroïdes sur les taux de fibrinogène en circulation. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 142, 1528 (1948b).
- Martin, N. H. — Perkins, D. J., Serum-proteins in Parathyroid Dysplasia. *Lancet* 2, 295 (1951).

- Mellgren, J., Acute Fatal Hyperparathyroidism. *Acta path. microbiol. scand.* 20, 693 (1943).
- Meyer, K. A.—Rosi, P. A.—Ragins, A. B., Carcinoma of Parathyroid Gland. *Surgery* 6 190 (1939).
- Milne, M. D., Observations on Action of Parathyroid Hormone. *Clin. Sci.* 10, 471 (1951).
- Mortell, F. J., Idiopathic Hypoparathyroidism with Mental Deterioration; Effect of Treatment on Intellectual Function. *J. clin. Endocr.* 6, 266 (1946).
- De Mowbray, R. R.—Smith, S. J.—Symonds, W. J. C., Hypoparathyroidism and Pseudo-Hypoparathyroidism. *Brit. med. J.* 1, 903 (1954).
- Murphy, R.—Hurxthal, L. M.—Bell, G. O., Primary Hyperparathyroidism. *Arch. Intern. Med.* 89, 783 (1952).
- Murray, R. C.—Kirkpatrick, H. J. R.—Forrai, E., Case of Albright's Syndrome (osteitis fibrosa disseminata). *Brit. J. Surg.* 34, 48 (1946).
- Neufeld, A. H.—Collip, J. B., The Primary Action of Parathyroid Hormone. *Endocrinology* 30, 135 (1942).
- Nordin, B. E. C.—Fraser, R., The Effect of Intravenous Calcium on Phosphate Excretion. *Clin. Sci.* 13, 477 (1954).
- Nordin, B. E. C.—Fraser, R., The Indirect Assessment of Parathyroid Function. Ciba Foundation Symposium on Bone Structure and Metabolism. 222, Churchill, London 1956.
- Norris, E. H., Collective Review; The Parathyroid Adenoma. *Int. Abstr. Surg.* 84, 1 (1947).
- Norris, E. H., Collective Review; Carcinoma of Parathyroid Glands with Preliminary Report of 3 Cases. *Int. Abstr. Surg.* 86, 1 (1948).
- Odoriz, J. B.—Del Castillo, E. B.—Marjfredi, F. J.—De La Balze, F. A., Parathyroid Insufficiency and Human Electroencephalogram. *Endocrinology* 4, 493 (1944).
- Oliver, W. A., Acute Hyperparathyroidism. *Lancet* 2, 240 (1939).
- Pappenheimer, A. M., Effect of Experimental Reduction of Kidney Substance upon Parathyroid Glands and Skeletal Tissue. *J. exp. Med.* 64, 965 (1936).
- Paschkis, K. E.—Rakoff, A. E.—Cantarow, A., *Clinical Endocrinology* 1954. Cassel and Comp. Ltd. London.
- Pratt, E. L.—Geern, B. B.—Neuhauser, E. B. D., Hypercalcaemia and Idiopathic Hyperplasia of Parathyroid Glands in an Infant. *J. Pediat.* 30, 388 (1947).
- Quandt, J.—Ponsold, W., Nebenschilddrüsen-Insuffizienz und tetanisches Syndrom. VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1959.
- Recklinghausen, F. D., von, Die fibröse oder deformierende Ostitis. Die Osteomalacie und die Osteoplastische Carcinose in ihren gegenseitigen Beziehungen. (Festschrift f. Rudolf Virchow) 1 Berlin 1891.
- Reifenstein, E. C. jun., Diseases of the Parathyroid Glands. Chapter 8. in *Williams, R. H., Textbook of Endocrinology*. W. B. Saunders Company, Philadelphia 1950.
- Reiss, E.—Alexander, F., The Tubular Reabsorption of Phosphate in the Differential Diagnosis of Metabolic Bone Disease. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 121 (1959).
- Reynolds, T. B.—Jacobson, G.—Edmondson, H. E.—Martin, H. E.—Nelson, C. H., Pseudo-hypoparathyroidism; Report of Case Showing Bony Demineralization. *J. clin. Endocr. Metab.* 12, 560 (1952).
- Rogers, H. M., Parathyroid Adenoma and Hypertrophy of Parathyroid Glands. *JAMA* 130, 22 (1946).
- Rogers, H. M.—Keating, F. R. jun., Primary Hypertrophy and Hyperplasia of the Parathyroid Gland as Cause of Hyperparathyroidism. *Amer. J. Med.* 3, 384 (1947).
- Saxton, J. A.—Ellis, G. H., Effect of Long-Continued Ingestion of Sodium Phosphate upon the Parathyroids, Kidneys and Bones of Mature Rats. *Amer. J. Path.* 17, 590 (1941).
- Schaaf, M.—Kyle, L. H., Measurement of per cent Renal Phosphorus Reabsorption in the Diagnosis of Hyperparathyroidism. *Amer. J. med. Sci.* 228, 262 (1954).
- Schmorl, G., Über die Beziehungen der Ostitis fibrosa zu Osteomalacie und Rachitis. *Klin. Wschr.* 5, 496 (1926).
- Schüpfbach, A.—Courvoisier, B., Existe-t-il un pseudohypoparathyroïdisme? *Schweiz. med. Wschr.* 38, 887 (1949).
- Selye, H., Mechanism of Parathyroid Hormone Action, *Arch. Path. (Chicago)* 34, 625 (1942).
- Siglin, I. S.—Eaton, L. M.—Comp, J. D.—Haines, S. F., Symmetrical Cerebral Calcification which Followed Postoperative Parathyroid Insufficiency; Report of Case. *J. clin. Endocr.* 7, 433 (1947).
- Sommers, S. C.—Young, T. L., Oxyphil Parathyroid Adenomas, *Amer. J. Pathol.* 28, 673 (1952).
- Stephenson, H. U. jr., Malignant Tumors of Parathyroid Glands; Review of Literature with Report of Case. *Arch. Surg. (Chicago)* 60, 247 (1950).

- Stephenson, H. U. jun.—McNamara, W. L.—Godberg, B., The Parathyroid; Study Based, in Part, on 60 Postmortem Examinations with Presentation of Case of Hyperfunctioning Adenoma. *Amer. J. Med. Sci.* 215, 381 (1948).
- Stewart, G. S.—Bowen, H. F., The Urinary Phosphate Excretion Factor of Parathyroid Gland Extracts; Hormone as an Artefact? *Endocrinology* 51, 80 (1952).
- Sutphin, A.—Albright, F.—McCune, D. J., Five Cases (three in Siblings) of Idiopathic Hypoparathyroidism Associated with Moniliasis. *J. clin. Endocr.* 3, 625 (1943).
- Talmage, R. V.—Kraintz, F. W.—Frost, R. C.—Kraintz, L., Evidence for Dual Action of Parathyroid Extract in Maintaining Serum Calcium and Phosphate Levels. *Endocrinology* 52, 318 (1953).
- Taubenhaus, M.—Engle, H. M., Clinical Observations on Case of Idiopathic Tetany and Epilepsy. *J. clin. Endocr.* 5, 147 (1945).
- Thannhauser, S. J., Lipoidoses; Diseases of the Cellular Lipoid Metabolism. New York. London and Oxford. Med. Publications. 2nd Ed. 1950.
- Thannhauser, S. J., Neurofibromatosis (von Recklinghausen) and Osteitis Fibrosa Cystica Localisata et Disseminata (von Recklinghausen); Study of Common Pathogenesis of both Diseases. Differentiation between Hyperparathyroidism with Generalized Decalcification and Fibrocystic Changes of Skeleton and Osteitis Fibrosa Cystica Disseminata. *Medicine* 23, 105 (1944).
- Thomson, D. L.—Collip, J. B., Parathyroid Glands. *Physiol. Rev.* 12, 309 (1932).
- Tighe, W. J., Temporary Hypoparathyroidism, Following Radioactive Iodine Treatment for Thyrotoxicosis. *J. clin. Endocr. Metab.* 12, 1220 (1952).
- Törnblom, N., On Functional Relationship between Pituitary Gland and Parathyroids. *Acta endocr. (Kbh.) Suppl.* 4, 3 (1949).
- Tweedy, W. R.—Chilcote, M. E.—Patras, M. C., Distribution, Retention and Excretion of Radiophosphorus following Thyroparathyroidectomy, or Bilateral Nephrectomy and Administration of Parathyroid Extract. *J. biol. Chem.* 168, 597 (1947).
- Underdahl, L. O.—Woolner, L. B.—Black, B. M., Multiple Endocrine Adenomas; Report of 8 Cases in which the Parathyroids, Pituitary and Pancreatic Islets Were Involved. *J. clin. Endocr. Metab.* 13, 20 (1953).
- Vaughan, J. H.—Sosman, M. C.—Kinney, T. D., Nephrocalcinosis. *Amer. J. Roentgenol.* 58, 33 (1947).
- Villaverde, M., Hypoparathyroidism, with Mental Troubles and Ectodermal Disorder. *J. clin. Endocr.* 8, 584 (1948).
- Walsh, F. B.—Howard, J. E., Conjunctival and Corneal Lesions in Hypercalcemia. *J. clin. Endocr.* 7, 644 (1947).
- West, R., Studies in Neurological Mechanism at Parathyroid Tetany. *Brain* 58, 1 (1935).
- Wilder, R. M.—Howel, L. P., Etiology and Diagnosis in Hyperparathyroidism; Review of 135 Proved Cases. *JAMA* 106, 427 (1936).
- Winer, N. J., The Hamilton—Schwartz Test and Hyperparathyroidism in Various Diseases. *Amer. J. med. Sci.* 202, 642 (1941).
- Winer, N. J., Hypoparathyroidism of Probable Encephalopathic Origin. *J. clin. Endocr.* 5, 86, (1945).
- Young, J. H.—Emerson, K. jun., Parathyroid Carcinoma Associated with Acute Parathyroid Intoxication. *Ann. Intern. Med.* 30, 823 (1949).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Разбор заболеваний вилочковой железы в рамках монографии по эндокринологии означает признание внутрисекреторной функции вилочковой железы. Такое утверждение основывается большей частью на аналогиях, нежели на данных научных наблюдений и экспериментов. Бесспорно, что вилочковая железа развивается — в эмбриологическом отношении — как щитовидная железа и надпочечники, являющиеся несомненно эндокринными органами. Факт, что вилочковая железа претерпевает обратное развитие с развитием гонад, но все же сохраняется в течение всей последующей жизни. На этих основаниях можно рассматривать ее, по всей вероятности, как эндокринную железу. Вышесказанное как бы подтверждается предположением того, что вилочковая железа так же, как надпочечники, щитовидная железа и гонады, подвергается инволюции во время гибернации. Многие причисляют ее к лимфатическому аппарату, но в ней нельзя обнаружить зародышевых центров. С другой стороны, в клетках гассалевских телец можно обнаружить признаки активности. Введение экстракта вилочковой железы крысам усиливает рост и ускоряет половое созревание этих животных (Гудернач, 1914; Сегаловф и сотр., 1940). В опытах, проведенных Раунтри и сотрудниками (1934), упомянутое стимулирующее влияние было сильно выраженным. Селье (1947) объясняет влияние экстракта содержащимися в нем цистином, глютаатином и витамином С. Тот факт, что введение вилочковой железы задерживает метаморфоз головастика, тоже говорит в пользу эндокринной деятельности железы (Гудернач, 1914). Экспериментальным фактом, позволяющим думать о возможной эндокринной функции железы, является то обстоятельство, что введение экстракта вилочковой железы вызывает истощение гликогенных резервов печени и возникновение лимфоцитоза (Бомсков и сотр., 1940а, б).

Удаление вилочковой железы, однако, не оказывает никакого воздействия ни на рост, ни на половое развитие животных (Парк и сотр., 1919; Риддль и сотр., 1931; Сегаловф и сотр., 1940) или детей (Польк и сотрудники, 1936). Не наблюдаются признаки гиперплазии в оставшейся части вилочковой железы после ее частичного удаления (Парк и сотр., 1919). Опыты с удалением вилочковой железы доказали, что железа не является жизненно важным органом.

Тот факт, что тяжелая миастения улучшается после удаления или рентгеновского облучения вилочковой железы давал некоторым авторам основания рассматривать заболевания как проявление гиперфункции вилочковой железы (гипертимизм). Предполагали, что вилочковая железа выделяет

вещество «кураризирующего действия» (Росс, 1952; Уилсон и сотр., 1953; Leading article, Lancet, 1954). Упомянутое вещество кураризирующего действия можно получить в большом количестве из вилочковой железы таких больных, состояние которых лучше всего реагировало на удаление железы. Такое вещество содержится еще и в вилочковой железе здоровых детей. В свете этих данных хирургическое лечение тяжелой миастении получило научное обоснование. Данные новейших исследований говорят в пользу того, что нет существенной разницы в результатах между удалением вилочковой железы и лечением простигмином (Итон и сотр., 1950; Гроб, 1953).

Обобщая вышесказанное, по-видимому, можно утверждать эндокринный характер вилочковой железы. В настоящее время мы еще не располагаем всеми экспериментальными данными, необходимыми для окончательного решения этого вопроса. Связь вилочковой железы с некоторыми эндокринными железами еще не доказывает эндокринного характера железы. Деятельность железы нам неизвестна. Поэтому в случае гиперплазии вилочковой железы довольно смело говорить о «гипертимизме» или при ее инволюции о «гипотемизме», а употребление выражения «дистимизм» может вызвать лишь улыбку.

НОРМАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Как уже было сказано, деятельность вилочковой железы нам до сих пор еще неизвестна. Удаление железы доказывает, что она не является жизненно важным органом. Удаление вилочковой железы не сопровождается в организме какими-либо характерными изменениями (Парк и сотр., 1919; Риддл, 1931; Гудернач, 1937), и после частичного удаления железы оставшаяся часть ее не гиперплазируется.

Попытки получить гормон вилочковой железы увенчались успехом. Огромная литература занимается вопросом действия экстрактов вилочковой железы. В работах имеются сообщения о различных физиологических действиях этих, химически не строго определенных препаратов. Интересующиеся этим вопросом могут найти нужные подробности в монографии Тессера (1953).

Существование тимокресцина Ашера (1930) и гормона вилочковой железы Бомскова (Бомсков и сотр., 1940а, б) не получило достаточного подтверждения. Имеется столько же работ, доказывающих эффективность различных экстрактов вилочковой железы, сколько работ, отрицающих их.

Видимо существует определенная связь между вилочковой железой и лимфатической тканью. Они реагируют приблизительно одинаково на различные воздействия. Уменьшаются в объеме под влиянием воздействия неспецифических вредностей и глюкокортикоидов на организм и гиперплазируются при базедовой болезни, аддисоновой болезни и тетании. Некоторые считают, что вилочковая железа играет существенную роль в процессах кроветворения.

Обширная литература, со множеством противоречий, занимается вопросом связи вилочковой железы с ростом организма.

Некоторые считают, что экстракт вилочковой железы стимулирует рост (сюда относится Пархон и его школа 1926а, б, 1929, 1931, 1936а, б, 1939). Путем внутрибрюшинного введения экстракта вилочковой железы типа

Гансена удалось — *Раунтри* и сотрудникам (1934) — получить преждевременное развитие и ускоренный рост у последующих поколений крыс. С другой стороны, другие авторы получили отрицательные результаты и некоторые даже отметили противоположное действие, т. е. задержку роста под влиянием воздействия вилочковой железы (*Тессеро*, 1953).

Не доказано еще, что опухоль вилочковой железы задерживающе действует на процессы роста. Вилочковая железа якобы содержит в себе цитолитическое вещество, этим объясняют, что опухоли редко образуются в самой железе. В последнее время снова фигурирует в литературе вопрос о противоопухолевом действии вилочковой железы (*Хёнке*, 1952).

Экстракты вилочковой железы якобы понижают кровяное давление. Такое влияние экстрактов объясняется одними (*Дейл* и сотр., 1929) содержанием в них бета-аминоазолилэтиламина, другими — содержанием холина. В Венгрии *Шари* и *Бретан* (1952) занимались изучением механизма понижающего кровяное давление действия экстрактов вилочковой железы.

Многие авторы изучали различные действия экстрактов на процессы обмена веществ. Один считают, что вилочковая железа связывает фосфор в растущем организме. Уровень фосфора сыворотки под влиянием тимонуклеиновой кислоты повышается в течение 1/2—1 часа на 15—40% (*Дудич* и *Попяк*, 1939). Если в эксперименте на животных удалить вилочковую железу, то повышается уровень кальция сыворотки. Экстракт Гансона вызывает у собаки гипокальцемию (*Пархон* и *Вернер*, 1936б). Как и вообще в отношении вилочковой железы, так и в отношении ее действия на минеральный обмен в литературе мы встречаемся с противоречивыми данными.

Предположение о связи вилочковой железы с белковым обменом основывается на содержании в ней большого количества тимонуклеиновой кислоты. Некоторые авторы считают главной функцией железы хранение нуклеиновой кислоты.

Гормон вилочковой железы, изолированный *Бомсковым*, якобы понижает содержание гликогена печени на 50%. Смерть, связанная с вилочковой железой, объясняется автором обеднением сердечной мышцы гликогеном. Автору удалось получить в эксперименте «timoгенный диабет» путем применения этого гормона.

Ожирение животных было получено в эксперименте после удаления вилочковой железы у одних авторов, в то время как другие, наоборот, наблюдали ожирение у животных после дачи вилочковой железы.

Если эндокринная функция вилочковой железы еще в настоящее время и не доказана, связь железы с эндокринной системой кажется весьма правдоподобной. *Тёрё* и *Лелкеш* (1951) рассматривают вилочковую железу как выражение взаимосвязи между ретикуло-эндотелиальной и гормональной системами. *Селье* (1936, 1947) утверждает, что куло-эндотелиальной и гормональной системами. *Селье* (1936, 1947) утверждает, что кортикоиды и АКТГ оказывают депрессорное влияние на вилочковую железу. Кортикостероиды, гормоны яичника и тестостерон вызывают обратное развитие вилочковой железы у адrenaлэктомированных животных. Гормон роста у гипофизэктомированных животных задерживает уменьшение объема вилочковой железы. Опыты *Тёрё* и со-трудников (1960) говорят о большом сходстве обмена нуклеиновых кислот вилочковой железы и яичек.

После удаления гипофиза уменьшается способность вилочковой железы преобразовывать фосфолипиды и нуклеиновые кислоты (*Френкел—Конрат* и сотр., 1940). После адrenaлэктомии запаздывает обратное развитие вилочковой железы, но не возникает гиперплазия (*Марине* и сотр., 1924). Инволюция вилочковой железы задерживается еще и кастрацией (*Гудалл*, 1905).

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ОБЩИЙ ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Инволюция или атрофия вилочковой железы могут наступать в результате самых разнообразных причин. Помимо уже упомянутого гормонального воздействия, к инволюции железы приводят неудовлетворительное питание, рентгеновское облучение и гибернация.

Причина гиперплазии вилочковой железы до сих пор неизвестна. Нередко обнаруживается при базедовой болезни и гипадрении.

Опухоли вилочковой железы наблюдаются очень редко. Тимомы могут быть и доброкачественными и злокачественными. Последние долго могут оставаться в покое и поздно дают метастазы (*Лёвенхаупт*, 1948; *Рейд* и сотр., 1949). Раки вилочковой железы обладают различной инвазивностью (*Лейтон* и сотр., 1931; *Андерсон* и сотр., 1947; *Лёвенхаупт*, 1948).

Острые (гнойные) и хронические (туберкулезные, сифилитические) воспалительные заболевания и лейкоэмическая инфильтрация вилочковой железы встречаются очень редко.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При незнании работы вилочковой железы невозможно дать такую классификацию ее заболеваний, которая придерживалась бы до сих пор принятой схемы.

Два заболевания считаются связанными с вилочковой железой: тяжелая миастения (*myasthenia gravis*) и лимфатико-гипопластический диатез (*status thymicolymphaticus*). Опухоли вилочковой железы представляют третий вид заболеваний железы. Среди последних некоторые карциномы вилочковой железы могут вызвать заболевание, весьма сходное с синдромом Кушинга.

MYASTHENIA GRAVIS

Заболевание встречается очень редко. Характеризуется выраженной мышечной слабостью без каких-либо изменений со стороны нервной системы. Очень характерным для данного заболевания является быстрое улучшение клинической картины под влиянием лечения простигмином.

Заболевание было открыто *Уиллисом* (1672).

Заболевание встречается главным образом в возрасте от 30 до 40 лет (*Кешнер* и сотр., 1927; *Хервей*, 1948). Единичные случаи заболевания были обнаружены и у детей (*Либерман*, 1942).

Заболевание одинаково поражает и мужчин, и женщин.

Причина возникновения заболевания еще неизвестна. Наблюдала семейное появление заболевания. В большинстве случаев можно было обнаружить гиперплазию вилочковой железы и во многих случаях аденому. Было выдвинуто предположение о причинной связи заболевания с этими изменениями (*Блелок*, 1944; *Муррей* и сотр., 1945; *Итон* и сотр., 1949; *Рейд* и сотр., 1949; *Кестлман* и сотр., 1949).

В отношении *патомеханизма* имеется предположение, согласно которому считают, что усиленно действует холинэстераза, расщепляющая ацетилхолин. Ацетилхолин, как известно, играет роль в возникновении мышечных сокращений. Мы не знаем, какое отношение имеет вилочковая железа ко всему этому. Связь вилочковой железы с тяжелой миастенией и эндокринные отношения этой связи были изучены *Корнашши* и *Ормош* (1949) на вскрытии трупов мужчины 47 лет и женщины 42 лет, умерших от тяжелой миастении. В одном случае обнаружили злокачественную лимфоэпителиому, происходящую от вилочковой железы. Опыты, посвященные изучению биологической эффективности экстрактов вилочковой железы, закончились отрицательными результатами.

На что жалуются больные? Жалобы больных связаны главным образом со слабостью и выраженной утомляемостью, усиливающейся к вечеру. Выпиваемая ими жидкость выливается обратно через нос. Часто они жалуются на нарушение глотания и диплопию. Речь, жевание у больных миастенией затруднено.

При осмотре бросается в глаза птоз верхнего века (если он имеется). Больные обычно худеют. При физикальном исследовании ничего патологического не обнаруживается. Исследование различных мышечных групп выявляет выраженную утомляемость этих мышц (*Фитс*, 1948).

Данные лабораторных исследований являются нормальными.

Терапевтическая проба, проведенная неостигмином, может решить диагноз. Утомляемость больных исчезает в течение 5 минут после введения 4,5 мг метилсульфата неостигмина подкожно (*Фитс* и сотр., 1936) или 0,5 мг внутривенно (*Тетер*, 1948). Иногда вместе с неостигмином вводится подкожно 0,6 мг и внутривенно 0,06 мг сульфата атропина.

Диагноз решается на основании данных анамнеза, выявления объективных признаков утомляемости (миастенической реакции), пробы с неостигмином и отсутствия изменений со стороны нервной системы.

При дифференциальной диагностике принимаются во внимание прежде всего заболевания, сопровождаемые выраженной адинамией: базедова болезнь, аддисонова болезнь, болезнь Симмондса, параличи центральнонервного происхождения, главным образом бульбарные и псевдобульбарные параличи, и дистрофии мышц. Заболевания невроэндокринной системы отличаются характерной для них клинической картиной. Различные заболевания нервной и мышечной систем могут быть дифференцированы на основании отрицательной неостигминовой пробы.

STATUS THYMICO-LYMPHATICUS

Данное заболевание является нераскрытой областью нашей науки. Как клиническая единица впервые было открыто *Пальтауфом* (1889). *Платтер* уже в 1614 году наблюдал смерть четырехмесячного грудного ребенка от кровоизлияния в вилочковую железу. С тех пор многие утверждали возможность механической смерти от вилочковой железы, но еще никто не доказал на самом деле существования такой возможности. Больше всего вышеизложенное касается т. н. «функциональной зобной смерти». Такой конец ожидает якобы больных, страдающих от лимфатико-гипопластического диатеза.

Что такое лимфатико-гипопластический диатез? Это врожденная конституциональная особенность организма, характеризующаяся большой вилочковой железой, диффузной гиперплазией лимфоидной ткани, гипоплазией сердечно-сосудистой системы и характерной внешностью больных, представляющей собой смесь евнухоидных черт и признаков эксудативного диатеза. Одутловатое, матовое лицо ангела, кудрявые волосы, длинные конечности и узкая грудная клетка.

Лимфатико-гипопластический диатез характеризуется внезапной смертью этих больных (удобное объяснение смерти для поверхностно работающих патологоанатомов), аллергической склонностью организма, лимфоцитозом, выраженной жировой подушкой и вялой мускулатурой. Некоторые считают, что гипокортикализм всегда сопровождает лимфатико-гипопластический диатез. Внезапная и часто беспричинная смерть этих больных после небольших хирургических вмешательств или легких инфекционных заболеваний объясняется якобы гипадренией. Принимая все это во внимание, трудно найти разницу между общей гипопластической конституцией Бартеля (1908) и лимфатико-гипопластическим диатезом.

Критическая проверка данных о «зобной смерти» нередко устраняла этот «удобный» диагноз и выявляла менее романтические ее причины, как сепсис, миокардит, нефрит, удар электрического тока и т. п.

КАРЦИНОМЫ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ, СОПРОВОЖДАЕМЫЕ СИНДРОМОМ КУШИНГА

Первичные карциномы вилочковой железы иногда вызывают кортико-генитальный синдром у женщин. Вероятно, вещество, продуцируемое раком вилочковой железы, действуя на кору надпочечников, вызывает возникновение данного синдрома.

Литература

- Anderson, D. E. — Conrick, V., Malignant Disease of Thymus; Review of its Gross and Microscopic Pathology with Report of Case. *Med. J. Aust.* 2, 420 (1947).
Asher, L., Der Einfluß des Thymus auf das Wachstum und die Herstellung eines wirksamen Thymocrescin. *Endokrinologie* 7, 321 (1930).
Bartel, J., Über die hypoplastische Konstitution und ihre Bedeutung. *Wien. Klin. Wschr.* 21, 783 (1908).
Blalock, A., Thymectomy in the Treatment of Myasthenia Gravis; Report of 20 Cases. *J. thorac. Surg.* 13, 316 (1944).
Bomskov, C. — Sladovic, L., Das Thymushormon und seine biologische Auswertung. *Arch. ges. Physiol.* 243, 611 (1940a).
Bomskov, C. — Kreft, K. H., Die thymogene Lymphozytose. *Arch. ges. Physiol.* 243, 623 (1940b).
Castelman, B. — Norris, E. H., The Pathology of the Thymus in Myasthenia Gravis; Study of 35 Cases. *Medicine (Baltimore)* 28, 27 (1949).
Dudits, A. — Popjak, G., Die Wirkung der Nucleinsäure auf die Blutbildung. *Z. exp. Med.* 105, 106 (1939).
Eaton, L. M. — Clagett, O. T. — Good, C. A. — McDonald, J. R., Thymectomy in Treatment of Myasthenia Gravis; Report Based on 32 Cases. *Arch. Neurol. Psychiat (Chicago)* 61, 467 (1949).
Eaton, L. M. — Clagett, O. T., Thymectomy in Treatment of Myasthenia Gravis; Results in 72 Cases Compared with 142 Control Cases. *JAMA* 142, 963 (1950).

- Fraenkel-Conrat, J. — Li, C. H.*, Hormonal Effects on Nucleic Acid and Phospholipid Turnover of the Rat Liver and Thymus. *Endocrinology* 44, 487 (1949).
- Goodall, A.*, Post-Natal Changes in Thymus of Guinea-Pigs and Effect of Castration on Thymus Structure. *J. Physiol.* 32, 191 (1905).
- Grob, D.*, Course and Management of Myasthenia Gravis. *J. amer. Med. Ass.* 153, 529 (1953).
- Gudernatsch, J. F.*, Feeding Experiments on Tadpoles. II. A Further Contribution to the Knowledge of Organs with Internal Secretion. *Amer. J. Anat.* 14, 431 (1914).
- Gudernatsch, J. F.*, Present Status of the Thymus Problem; Review of Non-Surgical Experimentation in this Field. *Med. Rec.* 146, 101 (1937).
- Hammar, J. A.*, Die Menschenthymus in Gesundheit und Krankheit. Ergebnisse der numerischen Analyse von mehr als 1000 menschlichen Thymusdrüsen. Tl. 1. Bd. 6, 8 Leipzig 1926. — цит. *Hurxthal — Musulin*, 1953, 1283.
- Harvey, A. M.*, Some Preliminary Observations on Clinical Course of Myasthenia Gravis before and after Thymectomy. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 24, 505 (1948).
- Hoepke, H.*, Die antiblastische Wirkung der Milz von Walker-Tumor-Ratten. *Z. Krebsforsch* 58, 378 (1952).
- Keschner, M. — Strauss, I.*, Myasthenia Gravis, *Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago)* 17, 337 (1927).
- Korpássy, B. — Ormos, J.*, A myasthenia gravis és thymus kapcsolatról (О взаимосвязи тяжелой миастении и вилочковой железы). *Orv. Hetilap* 90, 370 (1949). Leading article: *Lancet* 1, 352 (1954).
- Leyton, O. — Turnbull, H. M. — Bratton, B.*, Primary Cancer of the Thymus with Pluriglandular Disturbance. *J. Path. Bact.* 34, 635 (1931).
- Lieberman, A. T.*, Myasthenia Gravis with Acute Fulminating Onset in Child 5 Years Old. *J. amer. med. Ass.* 120, 1209 (1942).
- Lowenhaupt, E.*, Tumors of Thymus in Relation to Thymic Epithelial Anlage. *Cancer* 1, 547 (1948).
- Marine, D. — Manley, P. T. — Baumann, E. J.*, Influence of Thyroidectomy, Gonadectomy, Suprarenalectomy and Splenectomy on Thymus Gland of Rabbits. *J. exp. Med.* 40, 429 (1924).
- Murray, N. A. — McDonald, J. R.*, Tumors of Thymus in Myasthenia Gravis. *Amer. J. Clin. Path.* 15, 87 (1945).
- Paltauf, A.*, Über die Beziehungen der Thymus zum plötzlichen Tod. *Wien. klin. Wschr.* 2, 877 (1889).
- Parhon, C. J. — Cahane, M. — Marza, V.*, Sur la teneur en eau du tissu musculaire et de quelques organes après l'ablation du thymus chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 95, 795 (1926a).
- Parhon, C. J. — Cahane, M. — Marza, V.*, Sur la teneur en eau du sang, du tissu musculaire et de certains organes chez les animaux hyperthymisés. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 96, 1177 (1926b).
- Parhon, C. J. — Cahane, M. — Marza, V.*, Action des glandes endocrines sur la teneur en eau des muscles striés. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 100, 40 (1929).
- Parhon, C. J. — Cahane, T.*, Recherches expérimentales concernant l'action du traitement thymique sur la croissance. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 106, 756 (1931).
- Parhon, C. J. — Parhon-Stefanescu, C. — Ornstein, I.*, Sur le rôle du cholestérol dans l'antagonisme thyroovarien. Le cholestérol ovarien et surrénal chez les animaux éthyroïdes et thyroïnés. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 121, 187 (1936a).
- Parhon, C. J. — Werner, G.*, Recherches sur quelques constituants cliniques du sang chez les animaux injectés avec un extrait de thymus. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 122, 710 (1936b).
- Parhon, C. J. — Cahane, T. — Cahane, M.*, Nouvelles recherches sur la fonction génitale des oiseaux éthyroïnés. Morphologie et comportement psychologique du dindon éthyroïné. *Bull. Sect. Endocrin. Soc. roum. Neurol. etc.* 22, 73 (1939).
- Park, E. A. — McClure, R. D.*, The Results of Thymus Extirpation in the Dog, with a Review of the Experimental Literature on Thymus Extirpation. *Amer. J. Dis. Child. (Chicago)* 18, 317 (1919).
- Platter, F.*, Observationum in hominis affectibus pleurique, alvi tres. Basilea, L. Köning 1614. — цит. *Hurxthal — Musulin*, 1953, 1884.
- Polk, S. — Rose, E. K.*, Late Effects of Irradiation of the Thymus. *Amer. J. Roentgenol.* 36, 498 (1936).
- Reid, H. — Marcus, R.*, Thymoma; with Report of 5 Cases. *Brit. J. Surg.* 36, 271 (1949).
- Riddle, O. — Krizenecky, J.*, Studies on Physiology of Reproduction in Birds; Extirpation of Thymus and Bursa in Pigeons with Consideration of Failure of Thymectomy to Reveal Thymus Function. *Amer. J. Physiol.* 97, 243 (1931).

- Ross, R. T., Thymectomy in Treatment of Myasthenia Gravis. *Lancet* 7, 785 (1952).
- Rowntree, L. G. — Clar, J. H. — Hanson, A. M., The Biologic Effects of Thymus Extract (Hanson); Accruing Acceleration in Growth and Development in Successive Generations of Rats under Continous Treatment with Thymus Extract. *JAMA* 173, 1425 (1934).
- Rowntree, L. G., The Thymus Gland. *Glandular Physiology and Therapy*. Chapter XXVI. Amer. Med. Ass. 387, Chicago 1935.
- Sáry, B. — Bretán, M., Az aminosavak és a thymus szerepe az essentiális hypertonia pathogenesisében (Роль аминокислот и вилочковой железы в патогенезе эссенциальной гипертонии). *Magy. belorv. Arch.* 5, 163 (1952).
- Segaloff, A. — Nelson, W. D., Growth and Development of 6 Generations of Thymectomized Albino Rats. *Amer. J. Physiol.* 130, 671 (1940).
- Selye, H., Thymus and Adrenals in the Response of the Organism to Injuries and Intoxications. *Brit. J. exp. Path.* 17, 234 (1936).
- Selye, H., *Textbook of Endocrinology*. 679, 1947.
- Tesseraux, H., *Physiologie und Pathologie des Thymus*. Verl. J. A. Barth, Leipzig 1953.
- Tether, J. E., Intravenous Neostigmine in Diagnosis of Myasthenia Gravis. *Ann. Intern. Med.* 29, 1132 (1948).
- Törő, I. — Lelkes, Gy., Zur Frage der reticuloendothelialen Rolle des Thymus. *Acta morph. Hung.* 1, 103 (1951).
- Törő, I. — Pósalaky, Z. — Tóth, G. — Csáki, Z., Vergleichende Untersuchungen über den Einbau von P^{32} in die Nucleinsäurefraktionen des Thymus, des Lymphknotens, der Nebennieren, der Hoden und der Leber bei Ratten. *Kisérl. Orvostud.* 12, 271 (1960).
- Viets, H. R., Diagnosis and Treatment of Myasthenia Gravis. *Postgrad. med. J.* 4, 55 (1948).
- Viets, H. R. — Mitchell, R. S., The Prostigmin Test in Myasthenia Gravis. *New Engl. J. Med.* 215, 1064 (1936).
- Wilks, S., On Cerebritis, Hysteria and Bulbar Paralysis, as Illustrative of Arrest of Function of the Cerebrospinal Centers: Bulbar Paralysis. *Guy's Hosp. Rep.* 2, 45 (1877).
- Willis, T., *De anima brutorum*. Londinum. Davis. 1672. — цит. *Hurxthal — Musulin*, 1953.
- Wilson, A. — Orbist, A. R. — Wilson, H., Some Effects of Extracts of Thymus Glands Removed from Patients with Myasthenia Gravis. *Lancet* 265, 368 (1953).

ЗАБОЛЕВАНИЯ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА

ФУНКЦИЯ ОСТРОВКОВ

Основной задачей островкового аппарата является выработка двух гормонов, действующих противоположно на углеводный обмен: инсулина и глюкагона (Уатерс и сотр., 1941).

ИНСУЛИН

Весьма вероятно, что уровень сахара крови является адекватным раздражителем выработки инсулина. Несмотря на то, что денервированная или пережившая поджелудочная железа реагирует продукцией инсулина на соответствующее введение глюкозы (Андерсон и сотр., 1947, 1948), все же говорить о физиологической регуляции сахара крови, не говоря о центральной нервной системе, нельзя.

Характер питания во многом отражается на выработке инсулина. При голодании понижается содержание инсулина в поджелудочной железе (Хест и сотр., 1948). Питание, богатое углеводами, вызывает гиперплазию островков (Уисслер и сотр., 1949). Опыты Борнштейна (1950) доказывают связь выработки инсулина с питанием. Из этих опытов мы узнаем, что в крови человека натошак содержится 0,0001 ЕД инсулина на каждый мл. Через час после дачи глюкозы эта величина удваивается, через два с половиной часа повышается до 0,00034 ЕД и через три с половиной часа понижается до 0,00022 ЕД.

Сангеру и сотруднику (1957) удалось определить точную структуру аминокислот в молекуле инсулина. Соединение состоит из двух полипептидных цепей (А и В), которые соединяются между собой в двух местах при помощи сульфгидрильных групп. Концевой группой цепи А является глицил. Цепь состоит из 21 аминокислоты, расположенной в строго определенном и уже выясненном порядке. Цепь В заканчивается фенилаланином и состоит из 30 аминокислот. Инсулин крови находится в соединении с белками плазмы. Исследования, проведенные с меченым инсулином (J^{131}) обнаружили, что инсулин встречается в наибольших концентрациях, среди прочих органов, в печени и почках. В меньших количествах инсулин обнаруживается в головном мозгу и красных кровяных тельцах. Инсулин может проникнуть и в клетки (Уилльямс, 1956). Он быстро расщепляется в тканях. В процессах расщепления наиболее важным фактором является фермент инсулиназа. Активность инсулиназы наиболее сильно выражена в печени. Действие фермента инсулиназы задерживается некоторыми тяжелыми металлами, соеди-

нениями, содержащими в своем составе SH-группы и, наконец, т. н. ингибитором инсулиназы (являющимся пептидной группой). Роль инсулиназы в патомеханизме сахарного диабета до сих пор еще не раскрыта. Активность инсулиназы печени усиливается у больных сахарным диабетом (Мирский, 1956.)

Инсулин стимулирует все фазы утилизации углеводов, т. е. окисление глюкозы, отложение гликогена, образование жиров и их отложение.

При недостатке инсулина понижаются процессы окисления сахара и дыхательный коэффициент отражает сгорание жиров. Нарушение утилизации углеводов при сахарном диабете обнаруживается и в том, что артерио-венозная разница в уровне сахара крови не увеличивается при тяжелом диабете даже после дачи глюкозы. Таким же образом не повышаются дыхательный коэффициент и потребление кислорода.

Для центральной нервной системы энергетическим материалом может служить только глюкоза. Поэтому у голодающего или у диабетика дыхательный коэффициент в центральной нервной системе равняется всегда 1 (Химуич и сотр., 1932) и артерио-венозная разница в уровне сахара крови не зависит ни от питания, ни от присутствия или отсутствия инсулина (Сато и сотр., 1929; Керр и сотр., 1937).

В опытах с применением меченой глюкозы радиоактивность CO_2 соответствует степени окисления введенной глюкозы. В таких опытах удалось убедиться в том, что скелетная мускулатура животных с аллоксановым диабетом окисляет меньше глюкозы, чем у здоровых животных. Инсулин усиливает окислительные процессы в тканях как здорового, так и больного диабетом организма. То же самое наблюдается при изучении срезов печени (Черник и сотр., 1950).

В отношении образования гликогена имеется разница между мускулатурой сердца и скелетной мускулатурой. При сахарном диабете содержание гликогена в сердечной мускулатуре увеличивается и нормализуется под влиянием действия инсулина. То же самое наблюдается при голодании. С другой стороны, содержание гликогена в скелетной мускулатуре при сахарном диабете понижается и нормализуется после дачи инсулина (Стади и сотр., 1947; Бартлетт и сотр., 1949). Сердечная мышца сохраняет способность образовывать гликоген из глюкозы при сахарном диабете тогда, когда скелетная мускулатура теряет ее.

При недостатке инсулина в организме уменьшается содержание гликогена печени, который нормализуется после дачи инсулина. В организме здорового человека отложение гликогена в печени зависит главным образом от уровня сахара крови. После приема большого количества углеводов происходит отложение гликогена; при понижении уровня сахара крови, наоборот, гликоген мобилизуется из печени. Для того, чтобы печень могла синтезировать гликоген *in vitro*, требуется среда, богатая калием (Буханан и сотр., 1949).

Инсулин усиливает процессы отложения гликогена и в жировой ткани. Жировая ткань не в состоянии задерживать гликоген при сахарном диабете.

Инсулин задерживает образование сахара в печени из неуглеводов.

Важной функцией инсулина является стимуляция процессов сгорания жиров (Дрюри, 1940; Паулс и сотр., 1942). По данным исследования радиоактивными изотопами, приблизительно одна треть углеводов, принятых с пищей, превращается в жиры, т. е. приблизительно в десять раз больше того количества углеводов, которое идет на синтез гликогена в организме (Штет-

тен и сотр., 1944а, б). При недостатке инсулина, процессы липогенеза понижаются до 5% нормальной величины. Такие же результаты были получены в опытах, где изменение печеночных срезов изучалось с помощью радиоактивных изотопов (Черник и сотр., 1950).

Повышение уровня сахара крови может до некоторой степени устранить нарушение окисления глюкозы даже при недостатке инсулина, но не может воздействовать на липогенез.

Образование жиров из углеводов совершается главным образом в печени, откуда жир поступает в депо. С помощью радиоактивных изотопов доказали, что содержание радиоактивных жирных кислот в печени всегда больше, чем в жировых депо.

Процессы липогенеза имеют место и в жировой ткани (Хаусбергер и сотр., 1939а, б). Жировая ткань при недостатке инсулина теряет способность синтезировать не только глюкозу, но и жиры (Тюркишер и сотр., 1946).

При недостатке инсулина нарушаются процессы синтеза жиров, мобилизация жиров из депо и расщепление жиров. В результате всего этого усиливается поступление жиров в печень и возникает *гиперлипемия*. Усиливаются отложение жиров в печени и распад жирных кислот. Последний в конечном итоге приводит к возникновению кетоза. Инсулин задерживает образование кетоновых тел. Если дать гипогликемизирующие дозы инсулина, то в результате этого возникает кетонемия и у здоровых и у диабетиков, т. к. благодаря понижению уровня сахара крови печень обедняется гликогеном, что сопровождается усиленным поступлением жиров в печень и в конечном итоге образованием кетоновых тел.

Инсулин задерживает распад белков и их превращение в сахар. Инсулин не только задерживает катаболизм белков, но активно помогает процессам анаболизма белков. Об этом говорит тот факт, что инсулин прекращает задержку роста у молодых диабетичных животных. Если дать человеку 75 г глюкозы через рот, то понижается уровень аминокислот крови (путем усиления продукции инсулина), что говорит в пользу анаболического влияния инсулина (Херрис и сотр., 1947). Меченый радиоактивным азотом гликоколь легко присоединяется к белкам организма. При аллоксановом диабете ускоряется дезаминирование гликоколя и задерживается его присоединение к белкам (Хоберманн, 1950).

Инсулин понижает уровень мочевины крови (Дженни и сотр., 1926). Уровень неорганического фосфата крови тоже понижается в результате усиленной продукции адреналина (Кори и сотр., 1931). Понижается концентрация креатина и креатинина крови (Риго и сотр., 1934). В литературе имеются различные мнения в отношении изменения уровня калия под влиянием действия инсулина. Керр (1928) и Стади и сотрудники (1940) обнаружили понижение уровня калия, а Штауб и сотрудники (1923) утверждают, что уровень калия повышается. Принимая во внимание всем известную роль калия в процессах фосфорилирования, более правдоподобным кажется утверждение, что уровень калия понижается.

Для объяснения механизма действия инсулина за последние годы было создано несколько теорий. Мы уже говорили о том, что инсулин стимулирует все процессы, связанные с утилизацией углеводов. Чтобы понять механизм действия инсулина, необходимо сначала вспомнить два важнейших пути утилизации углеводов: синтез гликогена и окисление гликогена (см. соответствующую главу в общей части).

Пищевые углеводы превращаются в глюкозу, главным образом в печени. Отсюда они током крови направляются к тканям, где служат энергетическим материалом (горючее). Первым промежуточным продуктом обмена глюкозы является всегда глюкозо-6-фосфат, образующийся под влиянием аденозинтрифосфата при участии фермента *гексокиназы*. Диабетогенные фракции передней доли гипофиза тормозят действие *гексокиназы* как *in vivo* (*Прайс и сотр.*, 1945), так и *in vitro* (*Бро-Кан и сотр.*, 1947), и возможно, что инсулин уничтожает тормозное влияние диабетогенных фракций. Превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат является процессом фосфорилирования, и инсулин стимулирует по сути дела этот процесс.

Путь глюкозо-6-фосфата отсюда имеет 4 направления. Главным и основным направлением является путь, ведущий к синтезу гликогена, осуществляющемуся следующим образом: из глюкозо-6-фосфата и аденозиндифосфата, под влиянием фосфо-глюкомутазы, образуется глюкозо-1-фосфат, который по ходу дальнейшего дефосфорилирования превращается в гликоген. Освобождающийся при этом фосфат идет на регенерацию аденозинтрифосфата в организме.

Второй путь заканчивается образованием CO_2 и воды из глюкозо-6-фосфата. Первым промежуточным продуктом на этом пути является пировиноградная кислота, дальнейшее окисление которой может произойти только при участии кокарбоксилазы. При отсутствии кокарбоксилазы окисление задерживается на стадии образования пировиноградной кислоты, поэтому последняя накапливается в центральной нервной системе при недостатке витамина B_1 (бери-бери). На основании наших опытов с витамином B_1 и кетозом, мы считаем, что пировиноградная кислота и кетоновые кислоты, образующиеся в усиленном темпе в центральной нервной системе благодаря гиповитаминозу B_1 , играют роль в регуляции деятельности гипоталамо-гипофизарной системы (*Юлес*, 1947). Из пировиноградной кислоты образуются отчасти щавелевоуксусная кислота и отчасти фрагмент C_2 , который сгорает — с образованием щавелевоуксусной кислоты — до CO_2 и воды.

По третьему пути из глюкозо-6-фосфата образуется фруктозо-6-фосфат при участии фермента изомеразы. Вышеизложенные три пути, т. е. синтез гликогена, образование пировиноградной кислоты и фруктозо-6-фосфата, являются обратимыми процессами.

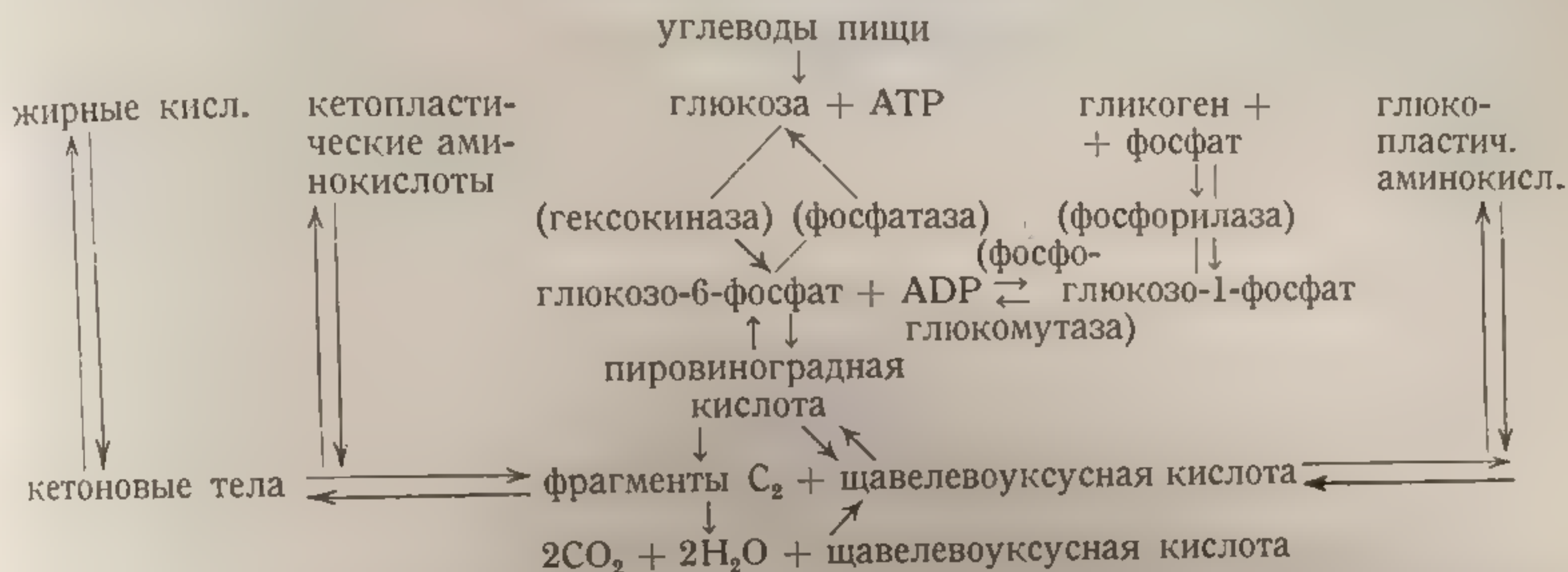
Четвертый путь представляет собой обратное превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу. Этот процесс является необратимым. Данный процесс активируется ферментом фосфатазы, образующейся только в печени. Фосфатаза не содержится в мышцах, поэтому естественно, что она не может образовывать глюкозу из гликогена мышц. Превращение глюкозы в глюкозо-6-фосфат (при участии *гексокиназы*) и превращение глюкозо-6-фосфата в глюкозу (при участии фосфатазы) являются необратимыми процессами.

Реакции $\text{глюкозо-6-фосфат} \rightleftharpoons \text{глюкозо-1-фосфат} \rightleftharpoons \text{гликоген}$ могут произойти и *in vitro* при помощи очищенных ферментативных систем. Добавление инсулина к реакции не изменяет синтез гликогена, который зависит только от наличия освободившегося органического фосфата (*Коловик и сотр.*, 1942).

Ускоренное образование глюкозо-6-фосфата сопровождается усилением остальных процессов, т. е. окисления, синтеза гликогена и жиров. При недостатке инсулина нарушается только начальный процесс фосфорилирования — по *Кори* — и в остальном процесс протекает без нарушений.

Теория устранения задержки действия гексокиназы является очень острой, но имеются факты, говорящие против нее. Трудно понять в свете этой теории повышенную чувствительность к инсулину и у человека, и у животных после удаления гипофиза. Непонятно и то, почему сильнее нарушаются процессы синтеза гликогена и липогенеза, чем окисление глюкозы. Сегодня многие придерживаются теории, по которой инсулин способствует проникновению глюкозы в клетки.

Схема углеводного обмена



По данным новейших исследований, можно сказать, что инсулин по мере своего действия связывается с некоторыми клеточными структурами. При сахарном диабете нарушается связывание инсулина с этими клеточными структурами, а в тяжелых случаях может полностью отсутствовать (Стади и сотр., 1949).

Резюме: инсулин усиливает все процессы утилизации углеводов в организме, т. е. усиливает окисление, синтез гликогена, синтез жиров и ассимиляцию белков (анаболизм).

При недостатке инсулина понижаются процессы окисления глюкозы, синтеза гликогена, образование жиров из углеводов (липогенез) и усиливается глюконеогенез. В результате этих процессов возникает гипергликемия и гликозурия. Понижение процессов отложения жиров вместе с одновременным усилением распада жиров приводит к гиперкетонемии и кетонурии. В результате нарушения ассимиляции белков — при недостатке инсулина — усиливается выделение азота. Усиленное выделение сахара с мочой сопровождается полиурией, что неминуемо приводит к потере солей.

Симптомы, возникшие после удаления поджелудочной железы, в основном объясняются недостатком инсулина в организме. При удалении поджелудочной железы удаляются не только островки, но и внешнесекреторная часть поджелудочной железы. Кроме этого панкреатэктомия лишает организм еще таких веществ, недостаток которых не возмещается дачей инсулина. Удаление поджелудочной железы сопровождается истощением, слабостью, полидипсией, полифагией, полиурией и, наконец, заканчивается комой и у человека и у подопытных животных (Меринг и Минковски, 1889/90; Эллен, 1920а, б, Коллип и сотр., 1937; Чепмен и сотр., 1938). Уменьшаются гликогенные резервы мышц и печени. Ожирение печени наступает неминуемо даже при даче животным достаточного количества инсулина (Фишер, 1924).

Введение сырого панкреаса защищает животных от ожирения печени после удаления поджелудочной железы (Эллен и сотр., 1924). Возможно, что из числа *липотропных* веществ *липокаик Драгштедта* (1943) вырабатывается альфа-клетками поджелудочной железы. Сырая поджелудочная железа содержит лецитин, который сможет предупредить возникновение ожирения печени после удаления поджелудочной железы (Хёрши и сотр., 1931). Лабильная метиловая группа метионина участвует в образовании холина (триметилоксиэтил-аммоний-гидроксида). Холин является составной частью лецитина. Все эти вещества являются липотропами (Бест и сотр., 1933; Такер и сотр., 1937).

После удаления поджелудочной железы усиливается расщепление жиров и повышается уровень сахара, аминокислот, жиров, холестерина, кетоновых тел, неорганического фосфора и калия крови. Уменьшается концентрация щелочных резервов организма. Усиливается выделение сахара, кетоновых тел, азота, натрия, калия, кальция, хлора и фосфора с мочой. Усиливается основной обмен.

Если у собаки удалить гипофиз после удаления поджелудочной железы (Хуссей, 1936), то уровень сахара крови регулируется исключительно характером питания. При голодании может наступить смертельная гипогликемия, в то время как при даче больших количеств углеводов или белков на передний план выступают признаки сахарного диабета. При хорошем питании заполняются гликогенные резервы животных и дыхательный коэффициент остается нормальным. Мышцы этих собак способны окислять глюкозу *in vitro*. При голодании почти нет ни липемии, ни кетонурии. Выделение азота у этих собак зависит тоже от характера питания. Собака Хуссея характеризовалась повышенной чувствительностью к инсулину, что может быть обнаружено в опыте на мышцах такой собаки. В основе повышенной чувствительности к инсулину и большой склонности к гипогликемии при голодании лежит, помимо усиленной утилизации сахара, понижение процессов глюконеогенеза. После пересадки гипофиза или дачи экстрактов передней доли быстро начинает повышаться уровень сахара крови, наступают кетоз, ацидоз и смерть.

Удаление гипофиза действует еще на углеводный обмен путем понижения функции щитовидной железы, в результате чего понижаются основной обмен, всасывание глюкозы и новообразование углеводов из белков.

Диабетогенное влияние передней доли гипофиза составляется из нескольких факторов. Думать о существовании особого диабетогенного гормона нельзя, т. к. для этого мы не располагаем нужными экспериментальными фактами. Подробности относительно диабетогенного влияния передней доли гипофиза см. в главе о сахарном диабете.

Надпочечники участвуют в обмене углеводов как корковым, так и мозговым слоями. Адреналин повышает уровень сахара крови и через цикл Кори и вторично, путем усиленной продукции АКТГ.

Кора надпочечников действует на углеводный обмен в первую очередь посредством т. н. сахарных гормонов, т. е. 11-оксистероидов.

После адреналэктомии нарушается всасывание сахара в результате нарушения обмена солей. Дача достаточного количества соли нормализует всасывание сахара (Кларк и сотр., 1942). Плохое питание тоже играет роль в нарушении процессов всасывания сахара (Марраци, 1940). Усиленное питание может удвоить всасывание сахара (Филлипс и сотр., 1940а, б).

Уровень сахара крови у адреналэктомированных животных зависит — как и у гипофизэктомированных — главным образом от характера питания. При достаточном питании, если животные получают еще нужные количества поваренной соли, уровень сахара у них остается нормальным. При голодании адреналэктомированные животные могут погибнуть от смертельной гипогликемии. Содержание гликогена печени увеличивается в 100—400 раз у голодающих адреналэктомированных животных, если им дать C^{11} -стероиды (Ингле, 1950). Резко повышенная чувствительность адреналэктомированных животных к инсулину объясняется отчасти торможением — в результате недостатка адреналина — гликогенолиза, отчасти тем, что в силу недостатка глюкокортикоидов затрудняется быстрая мобилизация белков и их превращение в сахар.

Уровень сахара у животных после удаления надпочечников и поджелудочной железы понижается, как у собаки Хуссея, и животные остаются живыми (Барнесс и сотр., 1934; Хартман и сотр., 1934; Феррил и сотр., 1935; Лонг и сотр., 1937; Лонг и сотр., 1940).

Удаление щитовидной железы не сказывается на характере сахарного диабета у панкреатэктомированных животных (Ринг и сотр., 1933; Лукенс и сотр., 1942; де Финис и сотр., 1943). С другой стороны, если диабетик после операции заболевает микседемой, то у него улучшается диабет и улучшается толерантность к углеводам по мере понижения основного обмена (Уилдер и сотр., 1933). Гормон щитовидной железы усиливает гликогенолитическое действие адреналина. При микседеме выпадает часть взаимной регуляции в отношении инсулина, и поэтому при неизменной продукции инсулина получается более выраженный эффект от инсулина. Этим и объясняется чувствительность больных микседемой к инсулину.

Гипергормональное действие инсулина. Инсулин нередко передозировается при лечении. Аденомы и сравнительно хорошо дифференцированные карциномы островков сопровождаются картиной гиперинсулинизма. Признаки гиперинсулинизма будут разобраны в связи с аденомами островков.

Дети матерей, страдающих сахарным диабетом, нередко рождаются с гиперплазией островкового аппарата. Недостаток инсулина в материнском организме компенсируется гипертрофированными островками зародыша во время беременности. Такие новорожденные могут погибнуть от гипогликемической комы (Дюбрель и сотр. 1920; Грей и сотр., 1926; Боуэн и сотр., 1932).

ГЛЮКАГОН

(Гипергликемический-гликогенолитический фактор, ГГФ)

Давно известно, что островки поджелудочной железы вырабатывают, кроме инсулина, вещество, повышающее уровень сахара крови (Кимбалл и сотр., 1923; Джиббс и сотр., 1923; Бюргер, 1930; 1947; Ольсен и сотр., 1947; Сатерланд и сотр., 1948; Вейсберг и сотр., 1949; Бест и сотр., 1955). Вещество получило название глюкагона, или гипергликемического-гликогенолитического фактора (ГГФ). Бюргер и сотрудники (1947) доказали, что если взять кровь от человека (получившего предварительно декстрозу) в момент повышения уровня сахара крови и перелить другому человеку, то у второго натощак тоже наблюдается повышение уровня сахара крови. Если мы берем

кровь во время понижения уровня сахара крови, т. е. когда уже действует инсулин, то у второго человека тоже понижается уровень сахара крови. Глюкагон обнаруживается в поджелудочной железе почти всех видов животных (Оди и сотр., 1952). Кроме поджелудочной железы он обнаруживается еще в желудке, двенадцатиперстной кишке и в слизистой подвздошной кишки (Техвер, 1930; Сатерланд и сотр., 1948; Ларсон, 1951).

Гипергликемизирующее действие поджелудочной железы можно доказать и в опытах с перекрестным кровообращением собак (Фoa и сотр., 1949, 1952). То обстоятельство, что после удаления поджелудочной железы улучшается толерантность диабетика к углеводам и углеводный обмен компенсируется всего около 40 ЕД инсулина (Роки, 1943; Гольднер и сотр., 1944; Бруншвиц и сотр., 1946; Гастон, 1948; Гринфилд и сотр., 1949), делает правдоподобным предположение о существовании в поджелудочной железе антагониста инсулина. То же самое подтверждают опыты с удалением поджелудочной железы у собак с аллоксановым диабетом (Торогуд и сотр., 1945). В поджелудочной вене глюкагон содержится в больших концентрациях, чем в остальных периферических венах (Янг, 1953).

Не решен еще вопрос о месте образования глюкагона. Ван Кампенхаут считает на основании своих исследований, что аргентаффинные клетки и альфа-клетки островков являются идентичными. Тот факт, что получение глюкагона было возможным только из органов, имеющих в своем составе аргентаффинные клетки (де Дюв, 1953; Фодден и сотр., 1954), говорит в пользу того предположения, что глюкагон продуцируется аргентаффинными альфа-клетками поджелудочной железы. Опыты с получением гипергликемизирующего фактора из поджелудочной железы животных с аллоксановым диабетом и с лигатурой протока поджелудочной железы тоже говорят в пользу данного взгляда (Геде и сотр., 1950). В поджелудочной железе животных с аллоксановым диабетом можно наблюдать гипертрофию альфа-клеток (Дафф и сотр., 1947). Имеются, однако, опыты, не подтверждающие предположение об образовании глюкагона в альфа-клетках поджелудочной железы. Было доказано, что хлорид кобальта избирательно разрушает альфа-клетки поджелудочной железы (ван Кампенхаут и сотр., 1951; Авецу и сотр., 1951; Гольднер и сотр., 1952). Было доказано, что состояние кроликов и собак с аллоксановым диабетом после внутривенного введения хлорида кобальта не улучшается (Фольк и сотр., 1953). У нормальных животных не изменяется углеводный обмен после автолиза альфа-клеток, вызванного дачей кобальта. Повышение уровня сахара крови после дачи кобальта объясняется не чем иным, как повреждением альфа-клеток, ибо данное явление наблюдается и у животных, лишенных поджелудочной железы и желудочно-кишечного тракта (Лазарус и сотр., 1953). После внутривенного введения экстракта поджелудочной железы нормальных и аллоксаново-диабетических животных кроликам или собакам натошак наблюдается временное, значительное повышение уровня сахара крови. То же самое наблюдается после внутривенного введения экстракта такой поджелудочной железы, альфа-клетки которой были предварительно разрушены хлоридом кобальта (Фольк и сотр., 1953; Гольднер и сотр., 1954). В свете этих опытов можно думать, что гипергликемизирующий, гликогенолитический фактор образуется не в альфа-клетках, а где-либо в другом месте поджелудочной железы. Вейтцель и сотрудники (1953) тоже отвергают предположение, что глюкагон образуется в альфа-клетках или аргентаффинных клетках. Достоверность вышеизложенных

опытов уменьшается тем обстоятельством, что разрушающий эффект хлорида кобальта в отношении альфа-клеток не получил подтверждения в последние годы (Бенкосм и сотр., 1956; Фодден, 1956).

В настоящее время уже точно установлено, что глюкагон является соединением, состоящим из 29 аминокислот, расположенных в виде открытой цепи (Хогард и сотр., 1953; Калант, 1954). Удалось получить его и в кристаллическом виде (Штауб и сотр., 1953). Глюкагон увеличивает количество активной фосфорилазы в печеночных клетках (Сатерланд и сотр., 1951; де Дюв, 1953) и этим достигает мобилизации сахара из гликогена печени (Пинкус, 1950). Глюкагон действует не только на печень. В то время как Родригес-Канделла (1956) наблюдал торможение действия инсулина на изолированной диафрагме от больших доз глюкагона, другие (Рандле, 1956; Эльрик и сотр., 1955, 1956) отметили усиление эффекта инсулина с улучшением процессов утилизации сахара на периферии, на основании чего авторы говорят о синергизме между инсулином и глюкагоном. Глюкагон сводит на нет чувство голода, тормозит сокращение мускулатуры желудка и понижает кислотность и количество желудочного сока (Стункард и сотр., 1955; Робинсон, 1955). Глюкагон действует еще и на почечные каналцы и увеличивает клиренс натрия, калия, хлора и PO_4 (Штауб и сотр., 1957; Эльрик, 1956/57).

Роль глюкагона в патогенезе сахарного диабета утверждается многими исследователями (Киртли и сотр., 1953а, б), но делать выводы на основании действия экзогенного глюкагона на различные типы сахарного диабета и судить о роли эндогенного глюкагона в патогенезе сахарного диабета нельзя. Кенни (1955) изучал содержание глюкагона в поджелудочной железе человека в 35 случаях и обнаружил большие вариации. В поджелудочной железе женщин содержалось больше глюкагона, причем экстрагируемое количество глюкагона уменьшалось с возрастом. Не было существенной разницы в содержании глюкагона в поджелудочной железе у 19 диабетиков и 12 больных, не страдающих сахарным диабетом. Эти данные противоречат предположению о роли глюкагона в патогенезе сахарного диабета. Салтер и сотрудники (1957) все же обнаружили диабетогенное действие больших доз глюкагона у крыс, находящихся на усиленном корме.

Возникло предположение о том, что болезнь Гирке является как бы результатом недостатка глюкагона в организме. Оказалось, однако, что внутривенное введение глюкагона не повышает уровень сахара крови детей, страдающих болезнью Гирке (Саббл, 1954). Дана и сотрудники (1952) считают, что глюкагон играет роль в возникновении диабетической ретинопатии и сосудистых изменений при синдроме Киммелштайль — Уильсона. Сака (1952) обнаружил в моче диабетиков глюкагоноподобное вещество. У здоровых данное вещество не обнаруживалось. Эти результаты не были подтверждены в опытах Кенни (1955).

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА

Разрушение или в менее тяжелых случаях нарушение функции островкового аппарата могут быть вызваны многими факторами. Воспалительные процессы в поджелудочной железе часто сопровождаются нарушением углеводного обмена. При острых панкреатитах нередко можно обнаружить

гипергликемию и глюкозурию, но ввиду большой смертности при этом заболевании, редко имеется возможность для возникновения сахарного диабета. При хронических панкреатитах гораздо чаще наблюдается понижение толерантности к углеводам. В этиологии сахарного диабета редко могут фигурировать сифилитическое и туберкулезное поражения поджелудочной железы. Дегенерация, ухудшение кровоснабжения островков неизвестной этиологии нарушают функцию бета-клеток. Возникновение гипoinsулинизма на почве непосредственной *травматизации* поджелудочной железы встречается очень редко. Образование камней поджелудочной железы может стать причиной возникновения сахарного диабета, хотя теоретически такое состояние должно было бы привести к картине гиперинсулинизма. Закупорка камнем выводного протока поджелудочной железы обычно сопровождается возникновением вторичной инфекции, и в этиологии сахарного диабета в этих случаях роль этиологического фактора принадлежит большей частью инфекции, а не вторичному фиброзу. Оперативное удаление поджелудочной железы в клинике сахарного диабета человека редко фигурирует в качестве этиологического фактора.

Опухоли поджелудочной железы кроме внешнесекреторной части железы могут разрушать и островки, вызывая тем самым сахарный диабет. Аденомы и хорошо дифференцированные карциномы островков обычно вызывают гипергормональные симптомы. Имеются, однако, опухоли поджелудочной железы, не нарушающие функцию островкового аппарата. К числу таких относятся доброкачественные кисты, фибромы, хондромы, миксомы и липомы небольшой величины. Злокачественные кисты, недифференцированные карциномы и саркомы рано или поздно приводят к выпадению функции островков.

Наследственность является очень важным фактором.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА

Заболевания островкового аппарата делятся на две большие группы. Понижение или полное отсутствие функции островкового аппарата приводит к возникновению *сахарного диабета (гипoinsулинизм)*. Гиперфункция островков клинически выражается в картине *гиперинсулинизма*, ведущим признаком которого является спонтанная гипогликемия. Наиболее частой причиной спонтанных гипогликемий является передозировка инсулина.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ (Гипoinsулинизм)

Сахарный диабет — это заболевание обмена веществ, сопровождающееся повышением уровня сахара крови и глюкозурией, в основе его в конечном итоге лежит понижение функции бета-клеток островкового аппарата. О панкреатогенной форме сахарного диабета мы говорим тогда, когда первичным в патогенезе заболевания является понижение функции бета-клеток. Чаще понижение функции бета-клеток возникает вторично в результате первичной гиперфункции различных контраинсулярных гормональных

систем. В таком смысле мы говорим о различных формах гипофизарного, тиреоидного, стероидного сахарных диабетов, подчеркивая, что термин гипофизарный и т. п. относится только к причине возникновения заболевания в каждом конкретном случае. Заболевание по мере своего развития рано или поздно принимает панкреатический характер.

Описание сахарного диабета связано с именем *Аретей* в первом веке до н. э., который и дал название «diabetes». *Коули* (1788) впервые обратил внимание на связь заболевания с поджелудочной железой. Окончательное подтверждение этого предположения связано с работами *Меринга* и *Минковски* (1890).

Сахарный диабет встречается в любом возрасте (*Шварцман* и сотрудники 1947). Заболевание чаще всего поражает людей в возрасте от 65 до 74 лет. У женщин встречается несколько чаще, чем у мужчин.

Со времени открытия инсулина *этиологию сахарного диабета* считали решенной задачей. Некоторые исследователи находили гистологические изменения островкового аппарата при сахарном диабете (по *Уаррену* [1938], в 24% случаев). Не подлежит сомнению, что островковый аппарат занимает центральное место в этио-патогенезе сахарного диабета. Нормальный ход углеводного обмена, да и жирового и белкового обмена тоже, зависят от состояния динамического равновесия между инсулином и контраинсулярными (диабетогенными) факторами. Гипоинсулинизм так же, как и гипердиабетогенизм, приводит к возникновению сахарного диабета.

Таким образом, мы видим, что в этиологии сахарного диабета приходится считаться кроме заболевания островкового аппарата с заболеваниями еще и других эндокринных желез: гипофиза, коры надпочечников, мозгового слоя надпочечников, щитовидной железы и печени. Общеизвестно, что гармоничная работа всех этих органов зависит от регулирующей роли центральной нервной системы. Поэтому центральная нервная система играет важную, большей частью еще нераскрытую роль в патогенезе сахарного диабета.

С этой точки зрения интересно изучить *роль травматизации* в возникновении сахарного диабета. В то время как научные круги, а равно и специалисты-травматологи сравнительно быстро заметили и признали связь между повреждениями мозга и возникновением несахарного диабета, связь между возникновением сахарного диабета и травматизацией долго оставалась спорной. Виной *Нордена* и *Умбера* следует считать, что в Германии закон о страховании не признавал роль травматизации в возникновении сахарного диабета вплоть до 1928 года (*Фейл* и сотр., 1942).

Пути, ведущие к раскрытию патогенеза сахарного диабета, разошлись уже в самом начале. Первый путь начался опытом *Клода Бернара* (сахарный укол). Позже *Ашнер* (1929) добился мобилизации сахара путем укола гипоталамуса. Интересно отметить, что уже *Клод Бернар* говорил о том, что травма головного мозга может быть причиной возникновения сахарного диабета. С точки зрения патогенеза сахарного диабета наблюдение *Шапера* (1873) является равноценным опыту *Клода Бернара*. Наблюдаемый им больной получил сквозное колотое ранение, пересекающее глазницу и достигавшее левого края продолговатого мозга. Раненый умер через три с половиной месяца от тяжелого сахарного диабета.

Вторым направлением по пути к раскрытию патомеханизма сахарного диабета являлось гуморальное направление, в центре изучения которого

долго стоял островковый аппарат. В начале нашего столетия открытие *Борхардта* (1908) дало новое направление гуморальному пути изучения патомеханизма сахарного диабета. Борхардт доказал, что гипофиз играет решающую роль в возникновении сахарного диабета.

Позже данное направление постепенно возвращалось к центральной нервной системе. Было доказано, что наряду с повреждением островкового аппарата возникают дегенеративные изменения на дне 4-го мозгового желудочка в *globus pallidus* и *nucleus paraventricularis*. *Медведев* и сотрудники (1925), а также и другие обнаружили изменения в *nucleus infundibulomammillaris* при сахарном диабете у человека.

Физическая травма мозга является не исключительной и даже не наиболее частой причиной возникновения сахарного диабета. Дальнейшими причинами могут быть *инфекции (менингоэнцефалиты)* и *артериосклеротическое поражение мозга*.

Различные патологические процессы, происходящие в поджелудочной железе, могут привести к возникновению сахарного диабета в результате разрушения бета-клеток или торможения их функции. *Острые* (главным образом стрептококковые инфекции в детском возрасте), *хронические, воспалительные* (сифилис) процессы, *дегенеративные изменения* и *фиброз* ткани поджелудочной железы одинаково могут привести к повреждению островков. Образование сахарного диабета на почве непосредственной *травмы* самой поджелудочной железы является очень редким. *Фальта* и сотрудники (1953) считают, что травма может причинять сахарный диабет только в случае соответствующей диспозиции. *Злокачественные опухоли поджелудочной железы* редко вызывают возникновение сахарного диабета. Это и понятно, если принять во внимание, что сохранение одной десятой части паренхимы поджелудочной железы достаточно для поддержания углеводного обмена на нормальном уровне.

Питание играет большую роль в патогенезе сахарного диабета. Обильное питание при малой физической нагрузке сопровождается ожирением и жировой дегенерацией печени. Процессы гликогенеза задерживаются при жировой дегенерации печени. Уменьшение числа случаев сахарного диабета во время и после войны может быть объяснено только изменением характера питания, т. к. в невоюющих странах число случаев сахарного диабета продолжало расти. Огромная роль фактора питания подтверждается и экспериментальными данными: животные, получающие с кормом большое количество углеводов, легче заболевают сахарным диабетом в экспериментальных условиях. *Верзар* и сотрудники (1930) проводили успешные эксперименты по получению сахарного диабета у подопытных животных, кормя их большими количествами сахара. В патологии человека большее значение следует придавать приему большого количества жиров. *Урра* (1934) доказал, что частота сахарного диабета в Испании по отдельным районам находится в прямой связи с употреблением жиров в пище. Значение питания, обильного жирами, доказывается случаем, где кетогенная диета в течение двух лет приводила к возникновению латентного сахарного диабета (*Юлес*, 1942).

Интоксикации могут играть роль в этиологии сахарного диабета, в частности при этом придают значение *алкоголизму, отравлению окисью углерода* (*Куришманн*, 1934) и *отравлению свинцом*. Мы не отрицаем значение этих факторов, но не верим, чтобы они могли играть какую-либо существенную роль в возникновении сахарного диабета. *Никотин* не причиняет сахарного

диабета, но, вредно воздействуя на сосудистую и вегетативную нервную системы, ухудшает условия, в которых совершаются процессы диабетического обмена веществ (Лундберг и сотр., 1931; Хаггард и сотр., 1934; Шер, 1934; Вейнрот и сотр., 1946). Среди витаминов мы знаем роль витамина B_1 и его провитамина, кокарбоксилазы, в углеводном обмене. Не исключена возможность, что недостаток витамина B_1 играет роль в патогенезе сахарного диабета. Такое влияние осуществляется отчасти раздражением базофильной функции передней доли гипофиза (Юлес и Винклер, 1946; Юлес, 1947).

В анамнезе больных сахарным диабетом часто обнаруживаются данные, указывающие на роль наследственности и семейности. По данным Фальта, в 15—20% заболеваний сахарным диабетом можно доказать наличие данных наследственно-семейного характера. Другие статистики считают, что наследственность встречается в 16—37% случаев. С точки зрения наследственности, по данным литературы, нет существенной разницы между ювенильной формой диабета и диабетом взрослых.

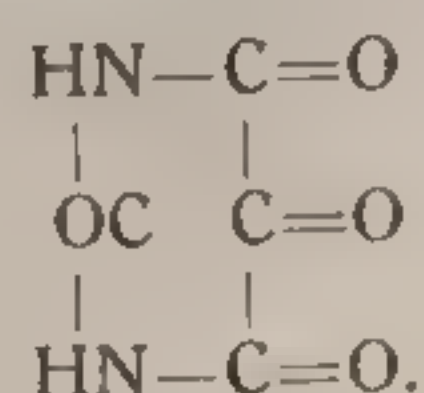
Из литературы известно, что евреи чаще заболевают сахарным диабетом, чем другие слои населения. 90% больных Жослина были евреями (Жослин и сотр., 1952). Этими данными воспользовались проповедники расовой теории. Если какое-нибудь заболевание часто поражает членов одной семьи, это еще не говорит в пользу наследственно-семейного характера данного заболевания. Точно также не является доказательством наследственно-дегенеративного характера одной расы, если какое-нибудь заболевание часто поражает ее представителей. Уилльямсон доказал, что среди бедного еврейского населения Лондона сахарный диабет встречается не чаще, чем у других жителей бедных кварталов.

В патомеханизме сахарного диабета за последние годы получили значение еще и другие, возможно играющие определенную роль, факторы. Усиление активности ферментов, расщепляющих инсулин, как один из этиологических факторов, фигурировало уже в главе об инсулине. Кроме этого, возможно, что приходится считаться с наличием противотел инсулина; особенно в случаях, резистентных к инсулину. Эти противотела относятся к глобулиновой фракции (Бернсон и сотр., 1957). То, что инсулин более длительное время обнаруживается в плазме диабетиков и не диабетиков, получавших инсулин, чем в плазме больных диабетом и здоровых, еще никогда не получавших инсулина, объясняется влиянием противотел инсулина (Уэлиш и сотр., 1956). В случае подозрения на наличие противотел инсулина в сыворотке больных рекомендуются следующие диагностические возможности: изучение на крысах тормозящего действия на возникновение гипогликемии после дачи инсулина (Лоуелл, 1944), проба с преципитацией (Лерман, 1944), изучение приема глюкозы диафрагмой крыс (Марш и сотр., 1952), изучение утилизации глюкозы жировой тканью крыс (Мартин и сотр., 1958).

В пользу наличия противотел может говорить в отдельных случаях то, что толерантность к углеводам улучшается под влиянием АКТГ или кортизона в некоторых случаях резистентности к инсулину (Колленс и сотр., 1955). Уалланс—Оуэн и сотр. (1957) считают, что инсулиновой антагонизм плазмы не во всех случаях объясняется наличием противотел. Фильд и сотр. (1956) обратили внимание на существование инсулин-антагонистического вещества белкового характера при диабетическом ацидозе. Новейшие исследования подтверждают наличие в плазме вещества, антагониста

инсулина, связанного с альбумином. Считают, что данное вещество играет роль ■ патогенезе сахарного диабета. Наличие этого вещества в плазме зависит от функции коры надпочечников и гипофиза (Уалланс—Оуэн и сотр., 1958; 1961; Штейнке и сотр., 1961). За последние годы стали накапливаться данные о том, что причина резистентности к инсулину кроется в ареактивности тканей (Пресланд и сотр., 1956; Леонардс и сотр., 1959; Фильд и сотр., 1959).

В связи с этиологией надо вспомнить о различных формах экспериментального диабета, и в первую очередь об аллоксановом диабете. Аллоксан является соединением, близким к мочеvine (уреид мезоксальной кислоты):



Данное соединение у некоторых видов живых существ, ■ том числе и человека, вызывает гипергликемию после внутривенного введения вследствие непосредственного воздействия на печень. После этого следует кратковременная гипогликемия в результате торможения процессов гликогенолиза в печени. Наконец, в результате избирательного разрушения бета-клеток (Данн и сотр., 1944; Юз и сотр., 1944; Джонсон, 1950) развивается настоящий сахарный диабет (Джекобс, 1937; Бейли и сотр., 1943; Данн и сотр., 1943; Бейли и сотр., 1944; Кеннеди и сотр., 1944; Хуссей, 1947; Лукенс, 1948). Большие дозы глутатиона и цистеина задерживают развитие сахарного диабета (Лазаров, 1946). Инсулин не влияет на развитие аллоксанового сахарного диабета (Гольднер и сотр., 1943).

Аллоксановый диабет, как настоящий панкреатогенный диабет, хорошо реагирует на введение инсулина. Аллоксан не встречается в организме в качестве нормальной составной части тканей, но как продукт пуринового обмена может образоваться либо из мочевины, либо из препаратов барбитуровой кислоты. Этиологическая роль аллоксана еще не доказана, но не следует полностью отсекаться от такой возможности.

Дегидроаскорбиновая кислота обладает, подобно аллоксану, диабетогенным влиянием. Глутатион и цистеин, если их дать непосредственно до введения дегидроаскорбиновой кислоты, могут задерживать развитие сахарного диабета (Паттерсон, 1950; Паттерсон и сотр., 1950). Дегидроаскорбиновая кислота является нормальной составной частью организма, и, может быть, она играет роль в патогенезе сахарного диабета у человека.

Флоридзин, глюкозид флоретина, вызывает глюкозурию ■ эксперименте на животных (Меринг, 1886). Основной причиной этого явления следует считать понижение почечного порога сахара (Фишлер, 1923; Рингер, 1923; МэККи и сотр., 1945; Шапиро и сотр., 1947). В этом случае речь идет не о чистом почечном диабете, т. к. флоридзиновый диабет характеризуется и усилением образования сахара из белков (Кендалл, 1945).

ГОРМОНЫ, АНТАГОНИСТЫ ИНСУЛИНА И САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

1. После введения экстрактов *передней доли гипофиза* повышается уровень сахара крови у здоровых животных в течение нескольких дней и возникает гликозурия, если животные получают вместе с кормом большое количество углеводов или белков (рис. 31). Гипергликемия сопровождается гиперлипемией, кетонемией, понижением дыхательного коэффициента и сначала понижением выделения азота. В тот момент, когда начинает повышаться уровень сахара крови, до определенного времени повышается содержание гликогена в мышцах и в меньшей мере в печени. С истощением бета-клеток

островков постепенно истощаются гликогенные резервы и усиливается выделение азота. Данный тип «сахарного диабета» исчезает после прекращения дачи экстрактов передней доли (гипофизарный диабет). Хуссей в 1932 году проводил успешные эксперименты с получением сахарного диабета с помощью экстрактов передней доли гипофиза у подопытных животных после удаления поджелудочной железы (Хуссей, 1942). Янг (1937), постепенно увеличивая дозы экстрактов передней доли гипофиза, получал в течение 2—3 недель сахарный диабет у подопытных животных (метагипофизарный сахарный диабет). Подчеркиваем, что экстракты передней доли повышали уровень сахара крови только у животных, получающих регулярно корм. Уровень сахара крови у голодающих животных понижается под влиянием воздействия экстрактов передней доли гипофиза.

Нет надобности думать о существовании отдельного диабетогенного гормона. Диабетогенное действие экстрактов передней доли гипофиза полностью объясняется соматотропным, адренокортикотропным и тиреотропным действиями экстрактов. Хуссей и сотрудники (1949) на основании проведенных ими опытов считают, что пролактин тоже принимает участие в диабетогенном действии экстрактов передней доли гипофиза.

Диабетогенное действие экстрактов передней доли тесно связано с соматотропным гормоном. Диабетогенное и стимулирующее рост действия идут приблизительно параллельно (Кампбелл и сотр., 1950). Наиболее выраженное мышечное гликостатическое действие оказывают сырые экстракты и соматотропный гормон (Миллмен и сотр., 1950; Рассел и сотр., 1950). Достижение наиболее выраженного гликостатического действия требует наличия гормона коры надпочечников (Рассел, 1940). Чувствительность к инсулину гипофизэктомированных животных сменяется резистентностью к инсулину под влиянием соматотропного гормона. В это время сахарная кривая с нагрузкой декстрозы принимает характер диабетической (де Бодо и сотр., 1950а, б). Действие полного экстракта передней доли гипофиза тоже вызывает резистентность к инсулину (Хуссей, 1936). Введение соматотропного гормона нормальным или голодающим животным сопровождается кетонемией и кетонурией (Беннет и сотр., 1947). Увеличивается содержание жиров в печени (Сегг и сотр., 1949; Фейл и сотр., Пейн, 1949).

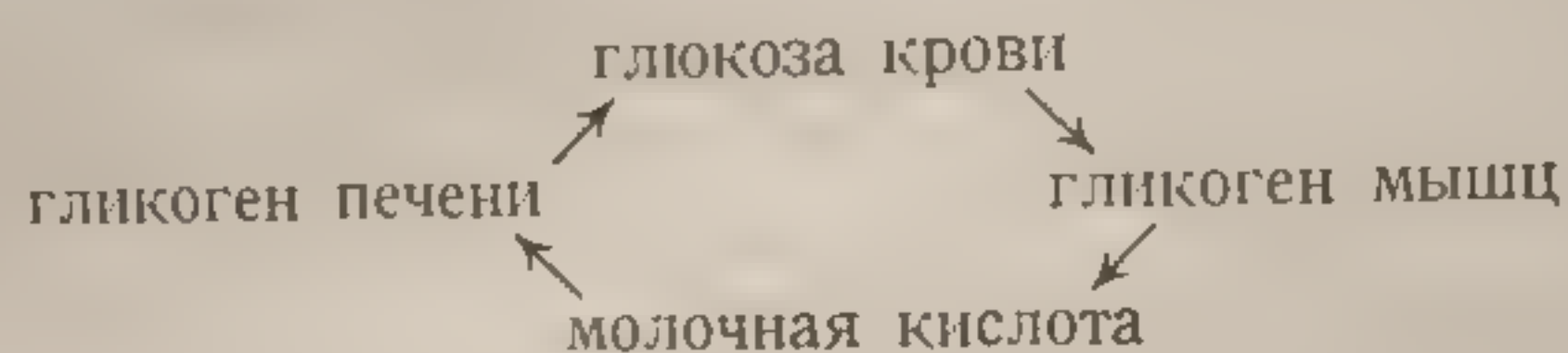
Помимо экспериментов на животных, многочисленные клинические наблюдения тоже подтверждают связь сахарного диабета с гиперфункцией передней доли гипофиза. Не может быть случайностью, что высота роста больных ювенильной формой сахарного диабета в 86% случаев выше, чем у здоровых (Вагнер и сотр., 1942; Джексон и сотр., 1945). Возраст по точкам окостенения опережает истинный возраст на 1½ года. Давно известен факт, что дети матерей, больных сахарным диабетом, рождаются с большим весом, они длиннее нормальных детей и у них часто обнаруживается спленомегалия. Все эти явления объясняются, по-видимому, гиперпродукцией соматотропного гормона (Миллер и сотр., 1943; Уайт и сотр., 1943). Матери, позже заболевающие сахарным диабетом, могут рожать детей с большим весом, увеличением размеров сердца и гипертрофией надпочечников и островкового аппарата даже за несколько лет до возникновения у них сахарного диабета (Эллен, 1939; Миллер, 1945). В противоположность этому Гегеши Киши и Барта (1957) рост больных ювенильной формой сахарного диабета находили нормальным. Подобные наблюдения были сделаны Шеффлером и сотрудниками (1956).

Инсулин или голодание защищает животных от диабетогенного действия экстрактов передней доли гипофиза. И голодание, и инсулин уменьшают нагрузку бета-клеток и предотвращают их истощение, в результате чего не наступает гидропическая дегенерация. Если вовремя начать лечение при ювенильных формах сахарного диабета, тогда можно ожидать ремиссию в 1,4% всех случаев (Жослин и сотр., 1952).

С целью дифференцирования гипофизарной формы сахарного диабета от панкреатогенного диабета нами была введена в диагностику проба для определения чувствительности к витамину B_1 . В связи с подробностями данной пробы ссылаемся на соответствующую главу общей части.

2. Корковый и мозговой слой надпочечников одинаково повышают уровень сахара крови.

а) Усиленная продукция адреналина — в результате возбуждения симпатической системы — сопровождается гликогенолизом в мышцах. Освобождается молочная кислота, которая соответственно циклу Кори превращается в печени в глюкозу, потом в гликоген:



Небольшие дозы инсулина не оказывают влияния на данную реакцию. Большие дозы инсулина, задерживая процессы гликогенолиза в мышцах, предотвращают развитие гипергликемии от адреналина.

Те дозы адреналина, которые еще не вызывают повышения уровня сахара крови, уменьшают артерио-венозную разницу уровня сахара крови, возникающую после дачи декстрозы (Шомоды, 1950). Данное явление объясняется, по-видимому, тем, что адреналин вызывает продолжительное усиление продукции кортикостероидов (Фогт, 1944). Повторные инъекции адреналина сопровождаются усилением продукции АКТГ, в результате чего может образоваться гипертрофия коркового слоя надпочечников (Лонг и сотр., 1945; Фогт, 1945).

Гипогликемия от инсулина сопровождается усилением выделения адреналина, что, в свою очередь, усиливает процессы гликогенолиза в мышцах и секрецию гормонов коры надпочечников; последние связаны с гиперпродукцией АКТГ. Если одновременно с инсулином мы дадим декстрозу, то не наступает понижения уровня сахара крови и не будут усиленно продуцироваться кортикостероиды (Гершберг и сотр., 1948).

Главная физиологическая функция адреналина сводится к т. н. реакции тревоги. Весьма вероятно, что адреналин действует на секрецию кортикостероидов не только через систему АКТГ, но и непосредственно.

б) Гиперфункционирующие опухоли коры надпочечников понижают толерантность организма к углеводам и вызывают тем самым иногда сахарный диабет с явлением резистентности к инсулину. Удаление опухоли может полностью излечить сахарный диабет (Шпрагю и сотр., 1943). Экстракты коры надпочечников или глюкокортикоиды ухудшают толерантность при сахарном диабете (Шпрагю и сотр., 1947; Шпрагю и сотр., 1949). С другой стороны, если недостаточность коры надпочечников присоединяется к сахарному диабету, то толерантность к углеводам улучшается (Симпсон, 1949).

ДОКА действует на углеводный обмен в двух направлениях: повышает уровень сахара крови, т. к. обладает, подобно соединению Е, гликогенолитическим действием, и ускоряет всасывание сахара у больных аддисоновой болезнью. По-видимому, ДОКА превращается отчасти в глюкокортикоиды как *in vivo*, так и *in vitro*. Большие дозы ДОКА улучшают толерантность к углеводам. Данное действие осуществляется путем торможения секреции АКТГ (Хаусбергер, 1949). Такой механизм, по-видимому, служит основой для возникновения атрофии коры надпочечников от больших доз ДОКА (Карнес и сотр. 1941) и улучшения толерантности к углеводам у диабетиков (Элерт, 1940; Кёлер и сотр. 1942, 1943; Циммерманн и сотр., 1950; Веттер, 1950).

На углеводный обмен действуют главным образом кортикостероиды, имеющие у 11-го С-атома кислород или гидроксильную группу. Если голодающим животным после адреналэктомии дать такие глюкокортикоиды, то у них наблюдается увеличение содержания гликогена печени в несколько сот раз (Ингле, 1950). 11-оксистероиды усиливают гликозурию у диабетических животных (Беннет и сотр., 1947; Беннет и сотр., 1948; Беннет, 1948).

При продолжительном введении глюкокортикоидов животным после частичного удаления поджелудочной железы возникает резистентный к инсулину, т. н. *стероидный диабет* (Ингле и сотр., 1945). Не все случаи резистентного к инсулину сахарного диабета с очень высоким уровнем сахара крови сопровождаются увеличением выделения кортикостероидов (Веннинг и сотр., 1947; Тальбо и сотр., 1947; МэкАртур и сотр., 1950). Сравнительно легко получить стероидный диабет в эксперименте на животных при их насильственном кормлении (Ингле, 1941; Ингле и сотр., 1946; Лазаров и сотр., 1950). Усиленное выделение азота предшествует появлению гликозурии. АКТГ характеризуется именно тем, что вызванная им гликозурия сопровождается выделением азота. В этом заключается основная разница между гликозурией от АКТГ и соматотропного гормона, т. к. при последнем, ввиду анаболического действия на белковый обмен, выделение азота не усиливается.

Основное действие надпочечников в отношении белкового и жирового обменов является диссимиляторным (катаболическим). Продукцией инсулина здоровый организм может — до некоторой степени — свести на нет диссимиляторное действие. Такое компенсаторное действие проявляется не одинаково в отношении азотосодержащих соединений, углеводов и жиров. При болезни Кушинга и после продолжительного приема кортизона наступают регрессивные изменения в тканях, богатых белками. Жировая ткань увеличивается. В случае недостаточности коры надпочечников мобилизация эндогенного белка совершается недостаточно, понижаются процессы дезаминирования аминокислот (Хименез-Диаз, 1936). Понижаются также процессы образования углеводов из аминокислот (Рассел и сотр., 1941; Типтон, 1941). Повышенная чувствительность к инсулину больных аддисоновой болезнью объясняется тем, что они из-за недостатка адреналина не в состоянии быстро осуществлять гликогенолиз и мобилизовать белки, превращая их в углеводы.

Роль коры надпочечников в процессах фосфорилирования еще дискутируется. Верзар и его школа (1939, 1948) на основании своих опытов считают, что в тканях животных после удаления надпочечников понижаются процессы фосфорилирования (Монтигел и сотр., 1943). Другие авторы не могли подтвердить данное предположение.

Роль кортикоидов в патогенезе сосудистых изменений при сахарном диабете является в настоящее время еще не раскрытой проблемой (Фриден-

вальд, 1952; Бретан и сотр., 1954; Блудуорт и сотр., 1956). Гот и сотрудники (1957) считают, что причина колебания уровня сахара крови заключается в гиперфункции надпочечников. Уаллс и сотрудники (1957) обнаружили усиленную секрецию гормона коры надпочечников у диабетиков в состоянии ацидоза. С другой стороны, Зауер и сотрудники (1958) отрицают — на основании определения гормональной секреции — роль коры надпочечников в возникновении диабетической ретинопатии и почечных заболеваний при сахарном диабете. Рифкин и сотрудники (1958) тоже отрицают роль гиперфункции коры надпочечников в патогенезе сосудистых изменений при сахарном диабете. Кажется, что все эти патологические изменения связаны с продолжительностью основного заболевания и характером лечения.

Доли (1956) обнаружил аденому надпочечников у 30% пожилых диабетиков. Сахарный диабет может возникнуть вместе с аддисоновой болезнью (Уэбстер, 1957).

3. В отличие от диабетогенного действия передней доли гипофиза и коры надпочечников диабетогенное действие *щитовидной железы* основывается не на торможении процессов утилизации углеводов. При гиперфункции щитовидной железы усиленно сгорают углеводы и другие питательные материалы. Чтобы организм мог удовлетворять усиление процессов утилизации углеводов и вообще диссимиляторных процессов, необходима усиленная продукция инсулина. Инсулин, вероятно, быстрее инактивируется при гипертиреозе, и это требует усиленной его продукции. Здоровый островковый аппарат может работать соответственно повышенной потребности, в то время как ослабленный островковый аппарат не в состоянии удовлетворять потребности организма. Этим объясняется то, что при сахарном диабете базедова болезнь встречается не чаще, чем при других заболеваниях, но больные базедовой болезнью в 2—3 раза чаще заболевают сахарным диабетом (Фостер и сотр., 1938; Жослин и сотр., 1952).

В отношении антидиабетогенного влияния удаления щитовидной железы данные экспериментов на животных и клинических наблюдений расходятся. Удаление щитовидной железы у животных не оказывает никакого влияния на экспериментальный диабет (Лукенс и сотр., 1942; де Финис и сотр., 1943; Хуссей и сотр., 1945). Частичное удаление щитовидной железы у человека, особенно тогда, когда больной в результате операции заболевает микседемой, значительно улучшает толерантность организма к углеводам. Улучшение толерантности всегда идет параллельно понижению основного обмена (Уилдер и сотр., 1933).

Ускорение всасывания сахара несомненно играет роль в осуществлении действия гормона щитовидной железы, повышающего уровень сахара крови. Это подтверждается тем, что при микседеме мы получаем нормальную сахарную кривую после внутривенной нагрузки сахаром (Альтхаузен, 1940). Гликогенолитическое действие адреналина усиливается гормоном щитовидной железы. Уменьшение способности печени откладывать гликоген может играть роль в возникновении гипергликемии после дачи гормона щитовидной железы (Шнеберг и сотр., 1943).

Продолжительное кормление здоровых животных препаратами щитовидной железы недостаточно для того, чтобы вызвать у них экспериментальный диабет или даже более-менее продолжительное повышение уровня сахара крови (Хуссей, 1944). Если удалить большую часть поджелудочной железы с расчетом, чтобы оставшаяся часть была достаточной для поддержания

углеводного обмена на нормальном уровне, и после этого кормить животных препаратами щитовидной железы, то у них возникает сахарный диабет. «Тиреоидный диабет» при непродолжительном существовании исчезает после прекращения дачи препаратов щитовидной железы. Если животных длительное время кормить препаратами щитовидной железы, то диабет остается и после прекращения дачи препаратов железы. В этом случае употребляем термин *метатиреоидного диабета*. Инсулин может уничтожить недлительно существующую гликозурию, но не влияет на существующие длительное время гликозурии. В этих случаях отмечаются тяжелые дегенеративные изменения со стороны островков (Баранов, 1928). Число и объем островков увеличивается после кратковременного применения небольших доз инсулина (Фаррант, 1913; Хесс, 1942). По-видимому, после этого следует дегенерация и понижение функции островков.

РАЗЛИЧНЫЕ ФОРМЫ САХАРНОГО ДИАБЕТА

С тех пор как сахарный диабет стал известен как отдельное заболевание, всегда бросалось в глаза, что имеются формы заболевания, сохраняющие основные признаки сахарного диабета, но отличающиеся друг от друга по некоторым признакам, позволяющим выделить отдельные группы сахарного диабета. Интересно отметить, что классификация по клиническому течению была создана сравнительно недавно. Бертрам (1947) различает легкие, среднетяжелые и тяжелые формы диабета на основании склонности больных к возникновению кетоза и их толерантности к углеводам. За легкие формы он принимает те случаи, где возникновения кетоза можно избежать без применения инсулина, только с помощью соответствующей диеты. В случаях средней тяжести требуется введение инсулина. В тяжелых случаях больные выделяют с мочой кетоновые тела, несмотря на диету и применение соответствующих доз инсулина. Штёттер и сотрудники (1939) различают, на основании склонности к возникновению ацидоза, выделения сахара и потребности инсулина, очень тяжелые, тяжелые, среднетяжелые, легкие и очень легкие формы сахарного диабета. Очень важно уметь отличить легкие формы и распознавать очень легкие формы, т. к. соответствующие лечебные мероприятия могут затянуть переход т. н. скрытых, потенциальных форм сахарного диабета в настоящий диабет. С клинической точки зрения можно различать т. н. стабильный диабет, легко поддающийся лечебному влиянию, и т. н. лабильный диабет, трудно поддающийся лечебному воздействию, со склонностью к ацидозу и гипогликемии и характеризующийся большими колебаниями в толерантности к углеводам.

Термины тучный и худой диабетик, приписанные французской школе, были созданы на самом деле в VI веке до н. э. (Фальта и сотр., 1953). Такая классификация стала вновь применяться в восьмидесятых годах прошлого столетия, когда Лансеро (1877) употребил термин *diabète maigre* или *diabète pancréatique* для отграничения острой формы сахарного диабета от хронической, иначе *diabète gras*, или от диабета тучных людей.

Позже исследователи стали искать различные механизмы патогенеза в связи с различными формами проявления сахарного диабета. Лаббе (1931) считает, что т. н. «худой» диабет является по-настоящему инсулярным диабетом (*diabète avec dénutrition*), и тем самым противопоставляет его нарушениям

углеводного обмена на почве расстройства гликогенной функции печени или функции нервной системы, называя их *парадиабетическими состояниями*.

Отличие между *сахарным диабетом молодых и диабетом пожилых людей* возникает впервые в немецкой литературе (Хейберг, 1929). Немецкие авторы кроме этого отличают еще диабет с повышенным и пониженным кровяным давлением. Фальта утверждал уже в 1913 году, что сахарный диабет с повышением кровяного давления не является исключительно заболеванием островкового аппарата. Выделение сахарного диабета с повышением кровяного давления, т. н. стенический тип, и астенического диабета с понижением кровяного давления, по Шмидту (1930), перенесло проблему в область конституциональной патологии и обратило внимание на такие факторы, которые отражали важность системы адреналина и симпатической системы в механизме нарушения углеводного обмена. Среди венгерских авторов Хетени и Шюмеги (1924), а также Чепан (1924) обратили внимание на существование таких форм сахарного диабета, где в патогенезе повышенная возбудимость симпатической системы играет определенную роль.

Развитие нашей науки в отношении патогенеза сахарного диабета внесло определенного рода двойственность в классификацию сахарного диабета, отличая *панкреатогенные и гипофизарные формы* его. *Гиперергический и гипохрестический диабет* по Хетени (1946) на самом деле не что иное, как панкреатогенный и гипофизарный диабет. Мы считаем, что правильнее говорить об инсулярном и контраинсулярном диабете. В этом случае, применяя термин контраинсулярного диабета, мы не связаны ни с одной из антагонических инсулину систем или одним из диабетогенных факторов передней доли гипофиза и вместо двойственности сахарного диабета имеем дело со множественностью его, что более соответствует, по нашему мнению, истине.

В дифференциальной диагностике отдельных форм сахарного диабета основное значение имеет то, что в одних случаях диабет хорошо реагирует на лечение инсулином, а в других — плохо. Полной резистентности к инсулину не существует. Некоторые авторы стараются изучать отдельные формы сахарного диабета с точки зрения чувствительности к инсулину. Изучение этого вопроса в основном привело к тому, что т. н. «худой диабет» является «чувствительным» к инсулину и т. н. «тучный диабет» соответствует «резистентному» к инсулину диабету. Изучение других форм сахарного диабета с точки зрения чувствительности к инсулину привело к следующим выводам: ювенильный диабет до некоторой степени является чувствительным к инсулину, в то время как диабет пожилых людей больше соответствует резистентному к инсулину диабету. Отдельные авторы считают, что диабет детского возраста всегда отличается чувствительностью к инсулину (Призел и сотр., 1932; Гегеши Киши, 1955; Гегеши Киши и Барта, 1957). Ввиду того, что т. н. «худой» диабет является панкреатогенным, а панкреатогенный диабет большей частью характеризуется чувствительностью к инсулину, это значит, что упомянутые авторы рассматривают ювенильный диабет как панкреатогенный.

Выше мы уже говорили о том, что в патогенезе ювенильного диабета — по клиническим наблюдениям — гиперфункция передней доли гипофиза играет значительную роль (Моррисон и сотр., 1927; Вагнер и сотр., 1942; Жослин и сотр., 1952), и на самом деле большинство авторов, в том числе и мы, считает ювенильный диабет гипофизарным. Понятие гипофизарного диабета

обычно ассоциируется с резистентностью сахарного диабета к инсулину. В чем заключается причина такого противоречия? Мы считаем, что чувствительность или резистентность к инсулину не исключают друг друга у одного и того же больного. Способность организма реагировать на воздействие инсулина нельзя рассматривать как врожденное, предрешенное свойство данного организма. Такая реактивность определяется актуальным количеством факторов, участвующих в системе инсулин \rightleftharpoons диабетогенные (вернее «контраинсулярные») факторы. Данные количественные соотношения могут изменяться физиологически в течение жизни, и физиологическая чувствительность к инсулину может уменьшаться с возрастом, если контраинсулярные факторы начинают постепенно преобладать. Это объясняет, почему носит гипофизарный характер диабет, начинающийся у пожилых женщин (во время климактерического периода), и почему такой диабет большей частью является резистентным к инсулину. В патогенезе данной формы сахарного диабета значительная роль отводится базофильной гиперфункции передней доли гипофиза, и в частности стенической реакции АКТГ-кортикоидной системы. В этом возрасте, однако, не исключена возможность, что вследствие атеросклеротического поражения сосудов наступает повреждение самих островков. Хотя бы поэтому нельзя говорить о чисто гипофизарном, т. е. резистентном к инсулину характере сахарного диабета в пожилом возрасте.

В жизни человеческого организма имеется еще один такой период, когда жизненные процессы физиологически характеризуются преобладанием передней доли гипофиза. Мы говорим о пубертатном возрасте. Пубертатный период, как и климактерический период, характеризуется гиперфункцией базофильных клеток передней доли гипофиза. Но пубертатный период характеризуется не только базофильной, но также и эозинофильной гиперфункцией. Обе сопровождаются преобладанием диабетогенных факторов в организме. В отношении своего начала ювенильный диабет является поэтому так же гипофизарным, как диабет старческого возраста.

Почему большинство авторов подчеркивают чувствительность к инсулину в случае ювенильного диабета? Потому что при ювенильном диабете имеется такая стадия развития заболевания, когда на передний план выступает чувствительность к инсулину. Такой стадией является 3-я, или гипопаретическая стадия ювенильного диабета. Гипофизарный диабет иногда с самого начала своего возникновения может быть чувствительным к инсулину, если действие контраинсулярных факторов, т. е. гиперфункция гипоталамо-гипофизарной системы по какой-либо причине уменьшается или прекращается. Надо знать, что чувствительность к инсулину зависит не только от недостатка инсулина, но и от колебания контраинсулярных факторов.

Нельзя сказать, по нашему мнению, что все случаи ювенильного диабета являются чувствительными к инсулину, т. к. в начале заболевания диабетогенные факторы могут преобладать или в силу «Supergleichgewicht» (под которым мы понимаем состояние равновесия с преобладанием диабетогенных факторов) может понижаться чувствительность к инсулину. В этой стадии инсулин обычно с лечебной целью не применяется.

Исследование чувствительности к инсулину имеет большое значение с точки зрения решения вопроса о том, преобладает ли в данный момент абсолютный или относительный недостаток инсулина. На основании решения этого вопроса можно до некоторой степени сделать выводы относительно контраинсулярных факторов.

Для изучения контраинсулярных (гипофизарных диабетогенных) факторов нами было введено ■ диагностику определение чувствительности к витамину B_1 (Юлес).

Для изучения чувствительности к инсулину различными авторами были разработаны методики, отличающиеся друг от друга в деталях, но сходные по своей сущности (Химсуорт, 1941; Фальта и сотр., 1953). В наших опытах была использована методика Химсуорта и сотрудников (1939), примененная уже Хетеньи (см. общую часть).

Если тормозить гиперфункцию передней доли гипофиза при гипофизарном диабете, то до этого резистентный диабет становится чувствительным к инсулину. Такой результат получается после рентгеновского облучения гипофиза. Этот способ не годится для диагностических проб. Убедившись в понижающем базофильную функцию действия витамина B_1 , мы предполагали, что действие витамина B_1 , понижающее уровень сахара крови, осуществляется посредством воздействия на переднюю долю гипофиза. Противоречивые данные, по нашему мнению, получались потому, что отдельные авторы в своих опытах не принимали во внимание характер сахарного диабета, изучаемого ими. Витамин B_1 понижает уровень сахара крови только в случаях гипофизарного диабета, т. е. когда речь идет о преобладании диабетогенных факторов в патогенезе сахарного диабета. Наше предположение получило экспериментальное подтверждение (Юлес и сотр., 1948; Юлес и сотр., 1949; Юлес и сотр., 1949). Удалось доказать, что животные и больные люди, до того чувствительные к инсулину и резистентные к витамину B_1 , становятся после пересадки гипофиза резистентными к инсулину и чувствительными к витамину B_1 . С помощью проб на чувствительность к инсулину и витамину B_1 можно отделить друг от друга не только панкреатогенный и гипофизарный, но и стероидный диабет, т. к. наличие чувствительности к витамину B_1 означает, что место происхождения контраинсулярного преобладания находится в гипофизе, а не в корковом слое надпочечников. Витамин B_1 не оказывает непосредственного воздействия на кору надпочечников. Значит, если одновременно имеется резистентность к инсулину и к витамину B_1 , то, по всей вероятности, контраинсулярное преобладание носит экстрагипофизарный характер.

КЛИНИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

В большинстве случаев больные ни на что не жалуются и глюкозурия обнаруживается только при очередном анализе мочи. Часто жалобы появляются значительно позже истинного начала заболевания. Жалобы, характерные для сахарного диабета, большей частью связаны с выделением большого количества сахара. Т. н. *волчий аппетит* связан с потерей калорий.

Наиболее часто встречаемые жалобы: *жажда*, *полидипсия* и *полиурия*. *Полидипсия* встречается в 67% и *полиурия* в 73% всех случаев (Харкстал и сотрудники, 1953). И эти жалобы появляются не рано и всегда отражают выраженную глюкозурию. Больные чаще всего обращаются к врачу — уже с готовым диагнозом — по поводу этих жалоб. Жалобы на *сухость во рту* связаны именно с полиурией.

Утомляемость возникает сравнительно рано; объясняется она отчасти центрально-нервным происхождением и отчасти нарушением углеводного

и белкового обменов в мышцах. Головные боли тоже появляются рано. Среди ранних жалоб фигурирует *импотенция*, нередко трудно поддающаяся лечению.

Фурункулез причиняет много страданий диабетикам. Этот признак известен широкому кругу населения как симптом сахарного диабета. Скорее всего он объясняется понижением содержания гликогена кожи, чем самой гипергликемией. Зуд и особенно зуд *влагалища* являются ранними признаками. Они встречаются в 30% всех случаев. По нашему наблюдению, последний иногда может возникнуть задолго до появления сахарного диабета. Экзема встречается часто.

Вообще осложнения и последствия основного заболевания, сахарного диабета, нередко причиняют больным больше страданий, чем сам диабет. Ухудшение зрения приводит больных к офтальмологу, *дизурические жалобы* — к урологу. Нестерпимые боли в конечностях могут быть связаны с *гангренной* или *полиневритом*. Часто отмечаются парестезии. Атеросклероз может быть источником множества жалоб. У пожилых диабетиков *стенокардия* и *гипертонические головные боли* причиняют много жалоб.

При собирании анамнеза надо спросить больного, не встречался ли в его семье диабет раньше. Обязательно надо спросить, не предшествовали ли возникновению заболевания тяжелые психические переживания, травмы, инфекционные заболевания или тромбоз венечных сосудов.

Физикальное исследование больных, особенно в начале заболевания, ничего не дает. С развитием заболевания возникают характерные для него изменения. Эти изменения связаны отчасти с нарушением углеводного, белкового и жирового обменов и отчасти с заболеванием сосудов.

При осмотре могут бросаться в глаза *ожирение* или *истощение* больных. 77% взрослых больных являются ожиревшими. Ожирение касается главным образом туловища (характерный тип ожирения для усиленно питающихся людей). Дети в начале заболевания отличаются высоким ростом, но позже постепенно отстают в росте. Кожа — особенно в нелеченных случаях — становится сухой и морщинистой. Часто можно встретиться с фурункулезом, карбункулами, рожей и грибковыми заболеваниями кожи (Гринвуд, 1927). Частым осложнением является стоматит. Приблизительно в 12% всех случаев можно обнаружить ксантоматоз и ксантелазмы (Майор, 1924; Монтегомери и сотр., 1938). *Ксантоматозные узлы* диаметром в 1—3 мм имеют желтый цвет и располагаются чаще всего в области локтевого и коленного суставов и в ягодичной области. В то время как ксантомы исчезают по ходу лечения сахарного диабета, ксантелазмы, располагающиеся на веках, подлежат хирургическому удалению. Диабетический липоидный некроз встречается чрезвычайно редко (Хильдебранд и сотр., 1940; Эльстед, 1946). Больные сахарным диабетом характеризуются восковой бледностью лица с легким розовым оттенком на щеках. В случае гемохроматоза можно обнаружить коричневатую пигментацию. В далеко зашедших случаях со стороны нижних конечностей отмечаются цианоз и трофические изменения различной степени, вплоть до гангрены (Рабинович, 1935; Рут и сотр., 1936; Лиза и сотр., 1942; Ханссен, 1946; Либов и сотр., 1949; Олер, 1950).

Печень увеличивается в 5% всех случаев ювенильного диабета (Стетсон и сотр., 1937; Уайт и сотр., 1938).

Артериосклероз венечных сосудов и повышение кровяного давления могут привести к увеличению размеров сердца. Тоны сердца приглушены

и выслушивается акцент второго тона на аорте, соответственно повышению кровяного давления.

Рентгеновское исследование выявляет, что возраст по точкам окостенения опережает настоящий возраст детей (Херрис, 1931). У диабетических карликов можно определить отставание роста по точкам окостенения (Уайт, 1941; Вагнер и сотр., 1942). Нередко встречается остеопороз, особенно в случаях, осложненных ацидозом (Хорнер). Артериосклероз периферических сосудов нередко обнаруживается в виде тени, расположенной соответственно сосуду. Рентгеновское просвечивание грудной клетки может обнаружить туберкулез. В 10—24% случаев можно обнаружить признаки желчнокаменной болезни или воспаления желчного пузыря.

Гипертония в большинстве случаев возникает по эластичному типу. Если диабет осложняется внутрикапиллярным гломерулосклерозом, то гипертония возникает по типу гипертонии на почве повышения периферического сопротивления (при синдроме Киммельштилль—Уилсона).

Электрокардиограмма в начале заболевания остается нормальной. При далеко зашедших случаях сахарного диабета часто обнаруживаются изменения на электрокардиограмме, связанные со склерозом венечных сосудов и повышением кровяного давления. Инфаркт миокарда чаще поражает диабетиков, чем людей того же возраста, не страдающих диабетом (старше 50 лет инфаркт у диабетиков составляет 52%, а у других людей того же возраста — только 8%).

Импотенция у мужчин и *стерильность* у женщин могут быть ранними симптомами нелеченных или недостаточно леченных случаев сахарного диабета. Лица, страдающие ювенильной формой сахарного диабета, могут развиваться в половом отношении нормально, если их лечить соответствующим образом диетой и инсулином.

Психические изменения, если они вообще имеются, возникают редко и не характеризуют сахарный диабет. В монографиях иногда говорится о неврастении диабетиков. Нет никакого основания для причинной связи неврастения с сахарным диабетом. Ухудшение памяти, депрессивное настроение могут быть связаны с атеросклерозом мозговых сосудов или климаксом. *Невралгии* и *невриты* встречаются часто. Наличие *двухстороннего ишиаса* считается характерным для сахарного диабета. Диабетический полиневрит нередко сопровождается атаксией и арефлексией, а также рефлекторной неподвижностью зрачков. Весьма вероятно, что недостаток витамина B_1 играет роль в патогенезе диабетических невропатий (*диабетический псевдотабес*). Часто наблюдаются *парестезии* (Йордан, 1936; Рандле, 1945) и понижение *вибрационной чувствительности*. Длительно существующие полиневриты могут привести к *мышечной атрофии*.

Данные лабораторных исследований. Моча характеризуется высоким удельным весом. За сутки больные выделяют большие количества светлой, соломенно-желтой мочи. Если удельный вес мочи в случае большой полиурии достигает 1030, то с большой уверенностью мы можем поставить диагноз сахарного диабета. В моче обнаруживается сахар (декстроза), количество которого иногда превышает 8%. В среднем процентное содержание сахара мочи равняется 4—5%. Мы поступаем правильно, исследуя содержание сахара в суточном количестве мочи. При правильно проведенном лечении содержание сахара в суточном количестве мочи не должно превышать несколько граммов.

В далеко зашедших случаях или при межкапиллярном гломерулосклерозе в моче появляется белок. В нелеченных случаях выделение азота усиливается (Стирнс и сотр., 1928). При ацидозах усиливается выделение щелочей, соответственно чему увеличивается содержание натрия, калия и кальция в моче. Усиливается выделение фосфатов.

Повышение уровня сахара крови натощак является решающим с точки зрения диагноза. В литературе имеется случай, где уровень сахар крови натощак был выше 2000 мг% (Дильон и сотр., 1937).

Содержание белков сыворотки не изменяется. В неправильно леченных случаях содержание глобулинов сыворотки может увеличиваться. По этой причине, а также вследствие нарушения печеночной функции коэффициент А/Г меньше единицы (Шнейдер и сотр., 1946). Если сахарный диабет осложняется почечной недостаточностью, то увеличивается уровень остаточного азота крови.

Концентрация холестерина сыворотки не характеризует сахарный диабет; она может повышаться или понижаться. Содержание общих липоидов крови в большинстве случаев умеренно повышается (Бликс, 1926).

Уровень натрия сыворотки повышается при почечной недостаточности и понижается при ацидозе. Концентрация калия сыворотки увеличивается при гипергликемии и гиперфосфатемии и понижается при тяжелом ацидозе (Холлер, 1946; Франкс и сотр., 1948; Туймени сотр., 1948; Синден и сотр., 1949).

При гипергликемии повышается уровень фосфора сыворотки (Гест, 1942). Концентрация хлоридов сыворотки увеличивается при почечной недостаточности и понижается при ацидозе.

В начале заболевания повышается уровень йода сыворотки, но он понижается после внутривенного введения инсулина (Фейл и сотр., 1925; Куртис и сотр., 1947).

Способность крови связывать CO_2 при ацидозе понижается до 10 объемных процентов и ниже.

Уровень каротина сыворотки выше нормального (Брандалеоне и сотр., 1934).

При нагрузке декстрозой получается диабетическая сахарная кривая (см. общую часть). При одновременной нагрузке декстрозой и инсулином получается выраженный или умеренный эффект от инсулина, в зависимости от панкреатогенного или контраинсулярного характера сахарного диабета. Наличие чувствительности к инсулину говорит о панкреатогенном происхождении, в то время как резистентность к инсулину указывает на роль контраинсулярных факторов. При одновременной нагрузке декстрозой и витамином B_1 на гипофизарное происхождение сахарного диабета указывает выраженный эффект от витамина B_1 . Повышение чувствительности к инсулину под влиянием витамина B_1 говорит о том же самом (Юлес и сотр., 1948, 1949).

При скрытом сахарном диабете обнаруживается диабетическая сахарная кривая (см. общую часть) в сопровождении алиментарной гликозурии.

Картина крови обычно не дает изменений. Иногда обнаруживается умеренная анемия с макроцитозом. Число белых кровяных телец увеличивается при ацидозе. Картина белой крови не изменяется. При лечении инсулином может увеличиваться число эозинофильных клеток. В трети случаев симптом Румпель—Леде может оказаться положительным (Бирдвуд и сотр., 1948).

Во время беременности уменьшается содержание эстрогенов и прегненодиола в моче (Уайт и сотр., 1943).

У мужчин-диабетиков, не подвергшихся лечению, рано можно обнаружить азооспермию.

Консилиум специалистов. Основное место занимают изменения со стороны глаз, требующие во всех случаях *офтальмологического исследования*. Диабетическая ретинопатия в случаях ювенильных диабетов может возникнуть настолько рано, что больные в первую очередь обращаются к офтальмологу, который на основании характерных точечных кровоизлияний, микроаневризм и позже восковидного характера эксудата безошибочно ставит диагноз диабетического ретинита (ретинопатии) и направляет больного к терапевту. Ретинит чаще наблюдается в случаях резистентности к инсулину и повышенного кровяного давления. Со стороны глазного дна могут быть еще обнаружены другие изменения, полностью соответствующие изменениям, характерным для атеросклероза. Ретиниты, сопровождающиеся отеком сетчатки и зрительного нерва, тяжелыми сосудистыми изменениями, наличием серовато-белых, нечетко ограниченных очагов в виде ваты, указывают на одновременное тяжелое заболевание почек. Картины глазного дна при синдроме Киммельштилль—Уильсона представляет собой смесь диабетического и альбуминурического ретинита (*retinitis diabetica et albuminurica*). Увеличение числа диабетических ретинопатий связано не с применением инсулина для лечения диабета, а с тем, что в результате возможности соответствующего лечения больные живут дольше, чем до открытия инсулина. Таким образом, заболевание может существовать долгие годы, и больные «доживут» до появления диабетической ретинопатии. При ювенильных формах сахарного диабета с проведением соответствующего лечения или без него наиболее тяжелым осложнением со стороны глаз является развитие катаракты. Катаракта при этом начинается — подобно тем, которые связаны с тетанией или динитрофенолом, — подкапсулярно в задних или передних корковых слоях и развивается очень быстро.

Большая склонность диабетиков к различного рода инфекциям может отражаться и на глазах в виде иритов, блефаритов.

Атрофия зрительного нерва при сахарном диабете встречается редко. Главным образом наблюдается у пожилых людей, но имеются указания, что встречается и при ювенильном диабете (Сиковски, 1949). Паралич аккомодации и конвергенции, далее, параличи наружных мышц глаза могут быть следствием диабетического неврита, но могут возникнуть в результате кровоизлияний или размягчения соответствующих областей центральной нервной системы.

Чувство напряжения глазного яблока уменьшается при диабетической коме. Данный симптом может помочь при дифференциальной диагностике комы и гипогликемии. Если уровень жиров крови превышает 5—6% при диабетическом ацидозе, то на глазном дне отмечается *lipaemia retinalis*, которая полностью исчезает после применения инсулина и бедной жирами диеты.

Психиатрический и неврологический консилиум. Часть осложнений при сахарном диабете касается центральной и периферической нервных систем. Распознавание этих осложнений может требовать консультации психиатра или невролога. Настоящих психозов на почве сахарного диабета нет. Передозировка инсулина может нередко сопровождаться преходящим помутнением сознания, но нельзя рассматривать эти состояния как настоящие

психозы. Также не считается психозом депрессивное состояние, известное под названием диабетической невропатии. Диабетическая невропатия может возникнуть у любого диабетика, нуждающегося в лечении инсулином и диетой в течение всей своей жизни. Дифференциация диабетического псевдотабеса от настоящего табеса спинного мозга порой является нелегкой задачей даже для специалиста. Склероз мозговых сосудов может привести — на почве кровоизлияний и размягчений — к возникновению различного рода очаговых симптомов. Сахарный диабет характеризуется различными нарушениями чувствительности, невралгиями конечностей и области тройничного нерва. Боли, иррадиирующие в левое плечо и левую руку, могут быть иногда ошибочно приняты за грудную жабу и спондилартроз. Нередко наблюдается межреберная невралгия с опоясывающим лишаем или без него. Боли, связанные с атеросклерозом, отличаются от невралгических болей тем, что последние большей частью возникают по ночам, а склеротические боли причиняют страдания больным в основном днем.

Осложнения урологического порядка встречаются часто и могут требовать *осмотра уролога*. Острый пиелонефрит диабетиков в пять раз чаще, чем у других больных, имеет смертельный исход на почве септического течения процесса (Халл и сотр., 1948). Сравнительно часто диабетический пиелонефрит осложняется некрозом основания сосочков. Так как в этом случае больные страдают от коликообразных болей, иногда приходится дифференцировать от почечной колики в результате почечных камней и туберкулеза почек.

Помощь *дерматолога* требуется в первую очередь при лечении. Больные, однако, нередко сначала обращаются к дерматологу по поводу своих порой мучительных кожных страданий: фурункулеза, карбункулов, рецидивирующей рожи и флегмон. Зуд и упорно не поддающаяся лечению экзема всегда являются подозрительными с точки зрения сахарного диабета. Капоши описал две формы гангрены кожи при сахарном диабете: представляющую буллезную и папилломатозную. Rubeosis diabetica представляет собой характерный красный оттенок кожи лица, возникший от понижения тонуса капилляров кожи. Приходится проводить дифференциальный диагноз между диабетическим *ксантозом* и *ксантоматозом*. Ксантоматоз возникает в результате отложения в коже каротина, в то время как диабетический ксантоматоз является отражением нарушения холестеринового обмена. Отложение фосфатидов в коже предплечья и бедер, представляющее собой желтые инфильтраты с блестящим центром, известны под названием *neurobirosis lipoidica diabeticorum*. Центр такого инфильтрата нередко подвергается некрозу, оставляющему после себя рубец коричневой пигментации (Михельсон и сотр., 1934; Хильдебранд и сотр., 1940). Распознавание всех этих изменений обращает внимание дерматолога в сторону возможности сахарного диабета у больного. Наличие коричневой пигментации у диабетика должно обратить внимание врача на возможность *гемохроматоза*.

Функция *яичников* может рано нарушаться при сахарном диабете, вызывая различные расстройства менструального цикла. Выяснение сущности этих менструальных расстройств имеет значение только с точки зрения лечения, но не имеет никакого значения для диагноза. Беременность при сахарном диабете требует теснейшего контакта эндокринолога-терапевта с акушером. Диагностические проблемы в этом случае могут возникнуть в большей части случаев со стороны терапевта (выяснение характера выделения сахара).

Мужчины-диабетики нередко обращаются сперва к урологу по поводу различных нарушений половой потенции (нарушения потенции встречаются у 10% диабетиков).

Склонность диабетиков к различного рода инфекциям может проявляться и в заболеваниях уха: фурункулез наружного слухового прохода или т. н. otitis media diabetica necrotisans нередко бывает с очень злокачественным течением. У диабетиков гораздо чаще возникает мастоидит на почве отитов, чем у других лиц (Кехт и сотр., 1936).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА САХАРНОГО ДИАБЕТА

Врачам известно много заболеваний и состояний, при которых в моче может появиться сахар. В части этих случаев сахар мочи является не глюкозой, а фруктозой, лактозой, галактозой или пентозой.

В других случаях глюкоза появляется в моче без повышения уровня сахара крови. В эту группу входят случаи безвредного глюкореа, почечные формы нормогликемических глюкозурий и временные глюкозурии от некоторых лекарственных препаратов.

Кроме панкреатогенного сахарного диабета различаются еще следующие формы гипергликемических глюкозурий: 1. алиментарные глюкозурии, 2. гипергликемические глюкозурии, где сахарный диабет является одним из клинических проявлений другого заболевания. Такими заболеваниями могут быть невроэндокринные заболевания: акромегалия, болезнь Кушинга, синдром Кушинга, синдром Морганьи, синдром Ашар—Тьера, гипертиреозы, феохромоцитомы, травмы черепа, диэнцефалиты и опухоли гипоталамуса. Некоторые заболевания неэндокринного характера тоже могут осложняться гипергликемической глюкозурией, например заболевания печени, гемохроматозы и состояние после частичного удаления желудка. В случае всех этих заболеваний нельзя довольствоваться диагнозом гипергликемической глюкозурии, т. е. диагнозом сахарного диабета, а во всех случаях необходимо выяснить характер основного заболевания, соответствующее лечение которого может привести к излечению гипергликемической глюкозурии (т. е. сахарного диабета).

МЕЛИТУРИИ, НЕ ЯВЛЯЮЩИЕСЯ ДЕКСТРОЗУРИЯМИ

Мы различаем две формы *фруктозурии* (или иначе *левулезурии*): 1. Алиментарную *фруктозурию*, которая может наблюдаться и у здоровых от употребления большого количества фруктов и наблюдается главным образом у печеночных больных после приема больших количеств фруктозы. В моче можно обнаружить наличие фруктозы одновременно с глюкозой при сахарном диабете. 2. Под названием *эссенциальной фруктозурии* мы подразумеваем врожденное нарушение углеводного обмена. Фруктоза отличается от глюкозы тем, что из нее образуется газ *candida Krusei*, но не образуется газа *candida albicans*. Фруктоза вращает влево. Если содержание декстрозы в моче превышает 2%, то положительная проба Селиванова может объясняться наличием декстрозы в моче.

Лактозурия. Встречается у кормящих матерей настолько часто, что ее можно считать физиологической. Во время беременности лактозурия не наблюдается. Лактозурия обнаруживается при помощи специфических методов брожения на основании образования оазона с фенилгидразином и отличающейся от глюкозы вращательной способности.

Галактозурия встречается у грудных детей в случае нарушения функции кишечника, встречается еще при заболеваниях печени, тиреотоксикозах и после приема больших

количеств галактозы. Гольдблум и сотрудники в 1946 году описали заболевание под названием *галактемия*. Заболевание встречается только у грудных детей и имеет следующую клиническую картину: атрепсия с неутолимым аппетитом, увеличение печени, пластинчатая катаракта, галактозурия и отсталость умственного развития. При помощи пробы со слизевой кислотой можно отличить галактозу от всех разновидностей сахара за исключением лактозы, от которой она отличается при помощи пробы флороглюцина по Толленсу.

Пентозурия наблюдается после употребления фруктов — черешни, сливы, персиков, содержащих много пентозы. *Эссенциальная пентозурия* является безвредным для организма нарушением обмена веществ. Под влиянием пивных дрожжей пентоза не подвергается брожению и *bas. coli comm.* образует из нее газ. Проба с солянокислым орцином будет положительной (проба Биала), вместе с фенилгидразином образуются характерные кристаллы пентазона.

НОРМОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ ГЛЮКОЗУРИИ

Под *глиокурезом* мы понимаем умеренную глюкозурию вне зависимости от уровня сахара крови, встречающуюся после употребления нормальных количеств углеводов. Такая глюкозурия возникает отчасти оттого, что углеводы пищи ассимилируются не полностью. Диагноз можно легко поставить на основании исследования мочи и уровня сахара крови.

Глюкозурия беременности встречается у 15—20% беременных женщин. Она возникает при нормальном уровне сахара крови, т. е. относится к группе почечных глюкозурий. В случае глюкозурии беременности в обязательном порядке следует определить уровень сахара крови натощак, т. к. сахарный диабет нередко начинается во время беременности.

ПОЧЕЧНАЯ ГЛЮКОЗУРИЯ

Различаются две формы *почечной глюкозурии*; *настоящая почечная глюкозурия* и *псевдопочечная глюкозурия*. Почечный порог сахара при настоящей почечной глюкозурии не достигает 100 мг%, благодаря чему моча всегда содержит сахар. Сахарные кривые могут быть нормальными или пониженными. Почечный порог сахара при псевдопочечной глюкозурии тоже понижен, но не настолько, как при настоящей почечной глюкозурии; обычно он не достигает 150 мг%. В моче появляется сахар даже после употребления пищи, богатой углеводами, но сахар исчезает из мочи, как только уровень сахара крови понижается ниже 100 мг%. В этих случаях натощак сахара в моче не содержится. Безвредной для организма можно считать только настоящую почечную глюкозурию.

При *синдроме Фанкони* можно наблюдать особую форму почечной глюкозурии. Благодаря повреждению канальцевого аппарата почек в моче постоянно содержатся глюкоза (вне зависимости от уровня сахара крови), аминокислоты и фосфор. Диагноз смотри в главе о вторичных гиперпаратиреозах.

Иногда можно обнаружить глюкозурию при нормальном уровне сахара крови в случаях острых нефритов, нефрозов и нефросклерозов. Причина такой глюкозурии заключается в относительном — в сравнении с клубочковой фильтрацией — понижении обратного всасывания сахара в канальцах. Обратная картина наблюдается при далеко зашедших случаях давно существующих диабетов и нефросклероза: больные не выделяют сахара с мочой, несмотря на повышенный уровень сахара крови («*zuckerdicke Niere*»).

Некоторые лекарственные препараты причиняют временную глюкозурию при сохранении нормального уровня сахара крови. К таким относятся салицилаты, морфий, фенолы, нафтол, хлоральгидрат, пирамидон, камфора, ментол и т. п. При временной глюкозурии надо иметь в виду такую возможность, необходимо спросить больных о приеме таких лекарств. Выявление этих препаратов является задачей химического порядка.

*

Алиментарная глюкозурия представляет собой как бы переходную форму между нормогликемическими и гипергликемическими глюкозуриями. Алиментарная глюкозурия возникает в результате преходящей гипергликемии. Алиментарная глюкозурия возникает всегда после употребления большого

количества углеводов или сахара, если уровень сахара крови превышает 180 мг%. Если сахар в моче появляется при меньшем уровне сахара крови, надо думать о понижении канальцевой реабсорбции.

Невроэндокринные формы гипергликемической глюкозурии представляют собой, в сущности говоря, сахарный диабет. В определенной части такого рода сахарного диабета контраинсулярные факторы играют первостепенную роль в патогенезе возникновения гипергликемической глюкозурии. Легко дифференцировать случаи *акромегалии* и *гипофизарного гигантизма* на основании характерных данных физикального исследования больных этими заболеваниями, увеличения размеров турецкого седла и выраженной резистентности сахарного диабета к инсулину. *Болезнь Кушинга* отличается характерным ожирением, наличием пурпурных атрофических полосок и остеопорозом. *Синдром Кушинга* отличается от сахарного диабета гирсутизмом больных, увеличением клитора и усиленной секрецией 17-кетостероидов и 11-оксистероидов. Основным отличительным признаком *синдрома Морганьи* является hyperostosis frontalis. *Диабет бородатых женщин* является особой формой кортикогенитального синдрома, и нет необходимости выделить его как отдельную нозологическую единицу. Осложнение *гипертиреоза* сахарным диабетом отличается от сахарного диабета наличием характерных для гиперфункции щитовидной железы симптомов и тем, что пищевой режим не оказывает почти никакого влияния на глюкозурию. При *феохромоцитоме* глюкозурия обычно сопровождается приступы повышения кровяного давления. Увеличивается содержание прессораминов мочи. Травмы черепа, *дисэнцефалиты* и *опухоли гипоталамуса* вызывают глюкозурию через симпатико-адреналовую систему. Таким же образом временную глюкозурию через усиленную секрецию адреналина вызывают *психические переживания, мышечное перенапряжение и асфиксия*.

Среди заболеваний *неэндокринного* характера от сахарного диабета следует дифференцировать т. н. *бронзовый диабет* (*гемохроматоз, пигментный цирроз*). Бронзовый диабет следует также отличать от болезни Аддисона (*Альтхаузен и сотр., 1933; Батт и сотр., 1938; Булин, 1945*). Легко можно поставить правильный диагноз на основании коричневой пигментации кожи, цирроза печени, спленомегалии, гипогонадизма и обнаружения гемосидерина в моче и коже. Присоединение сахарного диабета к аддисоновой болезни может затруднять проведение дифференциального диагноза. Глюкозурии после частичного удаления желудка диагностируются на основании анамнеза и характерной сахарной кривой «в виде церковной башни» после нагрузки декстрозой.

Иногда приходится дифференцировать полиурию и полидипсию, связанные с *несахарным диабетом*. Диагноз основывается на отсутствии глюкозурии и гипергликемии, на низком удельном весе мочи, гемоконцентрации под влиянием отнятия воды и исчезновения симптомов несахарного диабета после дачи порошка задней доли гипофиза.

ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КОМЫ

Диабетический ацидоз или кетоз характеризуется усиленным распадом белков и жиров благодаря недостаточной утилизации углеводов. В результате всего этого настолько усиленно образуются кетоновые тела (ацетоук-

сусная кислота, бета-оксимасляная кислота и ацетон), что организм не в состоянии их превращать в CO_2 , причем вода и кетоновые тела начинают накапливаться в организме. Диабетическая кома является результатом ацидоза, проявляющегося в сопровождении крайне тяжелой клинической картины.

Диабетический ацидоз проявляется отнюдь не только в накоплении кетоновых тел и органических кислот в организме. Сначала вступают в действие компенсаторные механизмы; усиливается образование аммиака в почечных канальцах и усиление кислотности мочи затрудняет сдвиг концентрации водородных ионов крови и тканей в сторону кислотности (компенсаторный ацидоз). Скоро начинает ослабевать способность крови связывать CO_2 , и организм вынужден мобилизовать свои щелочные резервы (декомпенсированный ацидоз). Организм теряет большие количества натрия, калия и вместе с ними хлора и воды, и постепенно возникает картина тяжелого обезвоживания со знакомыми последствиями: азотемией и олигурией. Важно иметь в виду, что ухудшение почечной функции может сопровождаться значительным увеличением содержания ацетоуксусной кислоты и бета-оксимасляной кислоты в сыворотке без содержания каких-нибудь значительных количеств кетоновых тел. Уменьшение щелочных резервов сыворотки и в этих случаях с большой точностью отражает тяжесть ацидоза. При понижении связывающей CO_2 способности сыворотки ниже 20 объемных процентов (вместо нормальных 40—60 объемных процентов), мы говорим о тяжелом ацидозе. В этом случае в любой момент можно ожидать наступления комы.

Если диабетик попадает в состояние относительного или абсолютного недостатка инсулина, ему всегда угрожает диабетическая кома. Причинами недостатка инсулина могут быть: 1. применение недостаточного количества инсулина, 2. употребление углеводов в количестве, превышающем углеводную толерантность данного больного при условии, что не повышают дозу инсулина, 3. употребление пищи, богатой жирами и бедной углеводами, 4. голодание или любое состояние, сопровождающееся потерей калорий (рвота, понос), 5. все заболевания, усиливающие резистентность к инсулину, как, например инфекционные заболевания, хирургические вмешательства, которые не только усиливают резистентность к инсулину, но нередко сопровождаются и уменьшением количества принятой больными пищи. Тиреотоксические кризы и беременность могут привести к диабетической коме по очень сходному с предыдущим механизму.

Повышение уровня сахара крови и усиление глюкозурии особенно часто встречаются при острых инфекционных заболеваниях. При этом быстро может наступить усиленный распад белков и жиров и, наконец, состояние кетоза.

При усилении ацидоза больные жалуются на все более выраженную слабость, плохое самочувствие, головные боли и безудержный аппетит. Больные нередко жалуются на сильные боли в желудке, которые могут лечь в основу диагностических ошибок, приводя к хирургическому вмешательству. Больные часто жалуются на мышечные судороги, тошноту и сухость во рту.

От больных пахнет ацетоном. Лицо краснеет. Кожа и слизистые оболочки сухие. Отмечается холодность конечностей и понижение температуры. Больные, находящиеся в состоянии тяжелой комы, обычно лихорадят. Пульс учащенный, мягкий, кровяное давление понижается. Характерным счи-

тается т. н. глубокое, ацидотическое дыхание (дыхание по типу Куссмауля). Глазное яблоко оказывается мягким на ощупь. Живот вздут и очень болезнен при пальпации.

На электрокардиограмме отмечается удлинение расстояния Q—T. Зубцы T уплощаются ■ линия S—T сдавливается.

В моче можно обнаружить много сахара и почти всегда ацетон. Ацетонуксусной кислоты, в виде исключения, может и не быть в моче (Лаббе и сотр., 1933). В моче содержатся большие количества натрия, калия, кальция, хлора, фосфора и серы (Эчли и сотр., 1933; Гест, 1942).

Уровень сахара крови может колебаться от 200 до 1800 мг% (Дильон и сотр., 1935). Уровень холестерина сыворотки иногда повышается, содержание остаточного азота сыворотки повышается (МэкКанс и сотр., 1935). Уровень калия сыворотки понижается особенно после введения инсулина (Холлер, 1946; Нихолсон и сотр., 1947; Туймен и сотр., 1948; Синден и сотр., 1949). Концентрация хлоридов сыворотки обычно понижается. Концентрация неорганического фосфора приближается к верхней границе нормы, иногда превышает ее (Байром, 1929; Франс и сотр., 1948). Содержание кетоновых тел крови колеблется от 60 до 200 мг% (Рут, 1945). pH сыворотки может равняться 7,03 (Мартин и сотр., 1947).

При диабетической коме, как правило, всегда имеется лейкоцитоз (чаще всего около 15 000—50 000). Сильнее всего увеличивается число молодых лейкоцитов. Число эозинофилов уменьшается.

Содержание кортикостероидов в моче уменьшается (МэкАртур и сотр., 1950; Уаллас и сотр., 1957).

В виде исключения возможно, что некоторые из основных признаков диабетической комы отсутствуют. Гегеши Киши под названием «парадоксы во время коматозного состояния» дал обобщение этим явлениям (Гегеши Киши, 1956; Гегеши Киши и сотр., 1957): вопреки коматозному состоянию 1. нет ацидоза, 2. нет гипергликемии, 3. кома не поддается лечению инсулином (резистентность; терминальная фаза), 4. может наблюдаться начальная или ранняя гипогликемия, 5. имеется ацидоз без кетонемии, 6. имеется кома без глюкозурии. Путем тщательного анализа этих случаев Гегеши Киши мог установить причину каждого парадокса (деструкция печени, уменьшение эффекта инсулина, инфекция в терминальной стадии, потеря электролитов вследствие рвоты или поносов, нарушения почечной функции). Знание этих парадоксов является очень важным для диагностики. Если своевременно не поставить диагноз диабетической комы, то упомянутые парадоксы могут сопровождаться фатальным исходом.

Фильд и сотрудники (1956; Фильд, 1958) на основании своих исследований предполагают, что резистентность больных к инсулину во время комы может объясняться наличием у них антагониста инсулина, вещества белковой природы.

Диагноз диабетической комы намного облегчается, если родственники сообщают нам, что больной страдает сахарным диабетом, не соблюдает диету и не получает регулярно инсулина. Трудно поставить диагноз у больного, когда нет никаких указаний относительно сахарного диабета. Диагноз облегчается наличием больших количеств сахара, кетоновых тел в моче, выраженной гипергликемией, запахом ацетона, мягкостью глазного яблока и понижением щелочных резервов у сопорозного больного.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ КОМЫ

При дифференциальной диагностике диабетической комы необходимо иметь в виду ряд заболеваний, сопровождающихся потерей сознания. Наиболее часто приходится дифференцировать от потери сознания в результате передозировки инсулина; это иногда ставит врача перед трудной задачей. Препараты инсулина удлинённого действия нередко причиняют больше забот и проблем в этом отношении, чем кристаллический инсулин. Принимая во внимание, что сахарный диабет часто осложняется артериосклерозом и нефросклерозом, вполне естественно, что всегда имеется возможность возникновения апоплексии и уремии. Диагноз этих явлений у больного в бессознательном состоянии порой является очень трудной задачей. И если вспомнить, что травмы черепа, энцефалиты могут сопровождаться преходящей глюкозурией и гипергликемией, то мы вынуждены сознаться, что диагноз диабетической комы не всегда является легкой задачей.

Ниже обобщим *отличия между диабетической комой и гипогликемией*. Уже при выяснении анамнеза мы узнаем, что до возникновения коматозного состояния больной, употребляя много углеводов, не получал соответствующего количества инсулина, перенес инфекционное заболевание или испортил желудок. В этих случаях мы большей частью думаем о диабетической коме. С другой стороны, если мы от родственников больного узнаем, что он до коматозного состояния ел мало или получил намного больше инсулина, чем обычно, или же перенес физическое перенапряжение (много ходил, например), то мы будем в первую очередь думать о гипогликемии. Мы будем думать о диабетической коме, если больной до потери им сознания жаловался на плохое самочувствие или сонливость, длившихся уже часами (по крайней мере в течение полусуток), и думаем о гипогликемии в случае внезапного начала, потери сознания. Гипогликемия после применения инсулина удлинённого действия наступает позже, чем в случае применения кристаллического инсулина. В то время как максимум действия кристаллического инсулина наступает через 1—2 часа после введения, цинк-протамин-инсулин начинает усиленно действовать только через 12 часов после дачи. Ухудшению состояния больного кетозом предшествуют отсутствие аппетита и жажда. Больные гипогликемией чувствуют волчий аппетит, но не страдают от жажды. Головные боли чаще встречаются при гипогликемиях и чаще отсутствуют при диабетической коме. Больные диабетической комой жалуются на помутнение зрения перед потерей сознания (в прекоматозном состоянии). Больные гипогликемией отмечают диплопию. Больные в состоянии кетоза жалуются на одышку, при гипогликемии одышка их не мучает.

Больные диабетической комой при осмотре производят впечатление крайне тяжелых больных, в то время как больные гипогликемией выглядят здоровыми людьми, потерявшими сознание. Кожа больного диабетической комой красная, сухая. При гипогликемии кожа больных бывает бледной и влажной. От больных диабетической комой пахнет ацетоном. Пульс этих больных учащенный и мягкий, а при гипогликемии дышат нормально, учащенный. В то время как больные при гипогликемии дышат куссмаулевским дыханием. При диабетической коме характеризуется болезненность живота при пальпации. При

гипогликемии этого нет. Симптом Бабинского может быть положительным при гипогликемии. При диабетической коме понижается тонус глазного яблока, глаза сидят глубоко в глазнице. При гипогликемии напряжение глазного яблока остается нормальным. Зрачки расширяются при обеих формах комы. Больные гипогликемией очень часто производят впечатление пьяных, они раздражительные, возбуждены, как маниакальные больные, и иногда у них возникают эпилептиформные припадки. Один из наших больных во время гипогликемии с ножом напал на других больных, другой больной хотел выпрыгнуть в окно, а третий шатаясь прошел через одну из площадей города, лег на газон, и милиционер отвел его в участок, считая пьяным. Перед ступором больные диабетической комой могут быть возбужденными. Температура больных при обоих состояниях может быть нормальной или слегка повышенной, поэтому она не помогает в дифференциальной диагностике. Во всяком случае лихорадочное состояние без наличия инфекционного заболевания у больного говорит в пользу комы.

При диабетической коме моча содержит много сахара и кетоновых тел. При гипогликемии от инсулина моча никогда не содержит ацетона, но может содержать сахар, который попал в мочевой пузырь еще до возникновения комы, при условии, что в это время не было мочеиспускания. Поэтому необходимо повторно исследовать мочу после опорожнения мочевого пузыря. Если при повторных исследованиях мочи сахар не обнаруживается и больной находится в беспамятном состоянии, то, по всей вероятности, мы имеем дело с гипогликемией. Уровень сахара крови очень высок при диабетической коме и низок при гипогликемии. Концентрация щелочных резервов крови резко понижается при диабетической коме.

В сомнительных случаях рекомендуется внутривенно вводить глюкозу. Если состояние больного улучшается буквально через несколько минут, то у него была гипогликемия. Диабетическая кома не улучшается после внутривенного введения глюкозы.

Концентрация щелочных резервов крови понижается и уровень остаточного азота крови повышается также и при *уремической коме*. В стадии компенсаторной полиурии наступает обезвоживание организма. Эти симптомы являются общими с признаками диабетической комы. С другой стороны, нет гипергликемии, а если порой отмечается глюкозурия, она не выражена. Кетоза нет.

Умеренная гипергликемия и глюкозурия могут быть при *апоплексии*, но всегда в сопровождении повышенного кровяного давления и обычно гемипареза или гемиплегии. Усиление рефлексов и признаки пирамидального повреждения обычно развиваются через 1—2 дня. Кетоза нет, концентрация щелочных резервов сыворотки остается на нормальном уровне. Гипергликемия и глюкозурия встречаются особенно в случаях кровоизлияния в мозговые желудочки. В этих случаях церебро-спинальная жидкость часто является кровянистой и позже ксантохромной. При кровоизлиянии под арахноидальную оболочку больные жалуются на сильные головные боли и отмечается ригидность затылка. Повышается давление спинномозговой жидкости, дыхание не изменяется. В спинномозговой жидкости обнаруживается кровь. При кровоизлиянии под твердую оболочку можно обнаружить подобные симптомы, за исключением наличия крови в спинномозговой жидкости. Рефлексы усиливаются обычно на обеих сторонах. При *опухолях мозга* клиническая картина кроме симптомов повышенного внутричерепного давления составляется из местных признаков, связанных с давлением, оказанным опухолью. Положительный признак Кернига и характерные данные анализа спинномозговой жидкости облегчают диагноз менингитов.

После приема некоторых лекарственных препаратов больные могут потерять сознание, что можно спутать с комой, особенно тогда, когда эти лекарства вызывают и глюко-гипергликемию. Методики анализа различных ядов изложены в соответствующих учебниках токсикологии.

Выздоровление от диабетической комы может затушевываться симптомами недостатка калия в организме, возникшего от применения инсулина для лечения комы. Определение содержания калия сыворотки с помощью пламенного фотометра может решать диагноз в течение нескольких минут.

ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ

Под гиперинсулинизмом мы подразумеваем патологическое усиление секреции инсулина здоровыми клетками островкового аппарата или четко дифференцированными опухолевыми клетками, приводящее к появлению приступов гипогликемии. Возникновение спонтанных приступов гипогликемии еще не означает увеличение количества эндогенного инсулина во всех случаях, т. к. такие приступы могут быть связанными и с понижением влияния контраинсулярных факторов, участвующих в поддержании нормального состояния равновесия. Таким образом, при гипофункции передней доли гипофиза или коры надпочечника можно наблюдать приступы гипогликемии. Известно, что гормоны, действующие контраинсулярно, проявляют свое влияние через воздействие на процессы гликогенеза, вернее гликогенолиза в печени, поэтому вполне понятно, что при печеночных заболеваниях могут наблюдаться приступы гипогликемии даже в случае нормального гормонального равновесия. Гипогликемией сопровождаются все состояния, сопровождающиеся истощением гликогенных резервов организма на почве усиленной потери глюкозы.

Некоторые авторы особо выделяют случаи спонтанных гипогликемий, где нельзя найти никаких органических изменений ни в самой поджелудочной железе, ни вне ее (Бун, 1934). В этом случае ими употребляется термин *функционального* или *нервного гиперинсулинизма*. Считают, что причина такого состояния заключается в том, что обильное содержание углеводов пищи, раздражая блуждающий нерв, усиливает секрецию инсулина.

Наиболее частой причиной гиперинсулинизма являются *доброкачественные аденомы островкового аппарата* ((Уинпл и сотр., 1935; Франц, 1940, 1941; Флинн и сотр., 1941; Исакс, 1946; Лонез-Кругер и сотр., 1947). Эти опухоли нередко достигают диаметра в 15 см и весят 600 г (Бруншвиц, 1941). Опухоль иногда может располагаться вне поджелудочной железы.

Гораздо реже встречается раковое поражение островкового аппарата, выполняющее эндокринную функцию (Кауэр и сотр., 1941; Грей, 1942; Ханно и сотр., 1943; Гордон и сотр., 1947). Уинпл собрал из литературы случаи опухолевого поражения островкового аппарата до 1944 года (1944). Среди них было 106 случаев аденомы, 28 случаев вероятно злокачественных и 15 случаев злокачественных, метастатизирующих опухолей островкового аппарата. Гиперплазия клеток островкового аппарата может сопровождаться усилением секреции инсулина (Хартманн и сотр., 1937). Большие опухоли коры надпочечников редко могут стать причиной возникновения приступов гипогликемии (Шамаун, 1957).

В клинической картине приступов гипогликемии значительное место занимают симптомы со стороны центральной нервной системы. В основе возникновения этих признаков лежит то, что вследствие гипогликемии ткани головного мозга лишены своего основного энергетического материала, глюкозы. Понижение уровня сахара крови само по себе еще недостаточно для

возникновения симптомов со стороны центральной нервной системы. Возможно, что в патогенезе этих симптомов играют роль токсическое действие больших количеств инсулина, ишемия мозга и гидремия.

ГИПЕРИНСУЛИНИЗМ В СЛЕДСТВИЕ ОПУХОЛЕЙ ОСТРОВКОВОГО АППАРАТА

Редко наблюдаются опухоли, берущие свое начало в клетках островкового аппарата (Уинпл, 1944). В литературе описано всего два случая злокачественной опухоли клеток островкового аппарата у больных сахарным диабетом. Исчезновение глюкозурии и гипергликемии обратило внимание на то, что у больных образовались опухоли, вырабатывающие инсулин.

Опухоли островкового аппарата встречаются в любом возрасте (Бун, 1934; Зауербрух, 1940). Они встречаются даже у новорожденных (Шермен, 1947). У мужчин они наблюдаются чаще, чем у женщин (Уинпл и сотр., 1935; Лопез-Кругер и сотр., 1947).

В 16% случаев аденомы островкового аппарата не проявляют никаких клинических симптомов.

В начале приступов спонтанных гипогликемий больные жалуются на пот, дрожь и слабость. Они бледнеют, страдают от головных болей и головокружения. Внезапно чувствуют сильный голод, особенно им хочется сладкого. Сердцебиение и сильные боли в области желудка являются частыми жалобами больных при гипогликемии. Часть этих жалоб связана с мобилизацией адреналина, вызванной гипогликемией.

Физикальное обследование. Больные часто прибавляют в весе, особенно в случае доброкачественных аденом, т. к. во избежание частых приступов они усиленно питаются. Кожа влажная, пульс учащенный, кровяное давление повышается и понижается только при тяжелых гипогликемических комах. Метастазы раков островкового аппарата в печени иногда пальпируются в виде узловатости. Доброкачественные опухоли островкового аппарата пальпируются очень редко.

Картина психических изменений сильно варьирует при приступах гипогликемии. Могут наблюдаться апатия, ступор, отсутствие ориентации во времени и месте, галлюцинации. Некоторые отмечают появление истерии.

Некоторые больные во время умеренных приступов ведут себя нормально, но ничего не помнят после приступа. Иногда речь их бессвязна.

Во время приступов нередко наблюдаются органические неврологические изменения; рефлексы могут усиливаться симметрично и симптом Бабинского может оказаться положительным. Часто наблюдаются тонические и клонические судороги всего тела или одной его стороны, моноплегии и гемиплегия. Временные параличи глазных мышц могут привести к косоглазию и диплопии. Выраженная слабость мышц может повторить картину полного паралича. Нередко наблюдаются парестезии. При тяжелых приступах бывает *incontinentia urinae et alvi*.

Лабораторные данные. В моче обычно не обнаруживается ничего патологического.

Уровень сахара крови натошак не достигает 100 мг%, а во время приступа понижается до 40 мг%.

При нагрузке декстрозой обнаруживается выраженная гипогликемическая стадия после гипергликемии. В случае подозрения на гипогликемию рекомендуется проводить исследование сахарных кривых по крайней мере в течение 4—5 часов (Конн и сотр., 1941; Уиппл и сотр., 1941). При комбинированной нагрузке декстрозой и инсулином отмечается выраженная чувствительность больных к инсулину (Бартнесс и сотр., 1941; Юлес и сотр., 1948).

Диагноз гиперинсулинизма на почве опухоли островкового аппарата опирается на следующие данные клинической картины. В анамнезе больных имеются указания на приступы с усиленным потоотделением, дрожанием и потерей сознания различной степени выраженности. Обычно можно найти связь между возникновением приступов и приемом пищи. Приступы гипогликемии на почве опухолей островкового аппарата начинаются обычно до завтрака (т. е. приблизительно после 12-часового голодания) или через 3—4 часа после приема пищи. Они могут возникнуть, если больные по какой-либо причине не обедали или не ужинали. Уровень сахара крови натощак равняется обычно 70—80 мг%. Во время приступа уровень сахара крови нередко не достигает 50 мг%. Под влиянием дачи углеводов приступ быстро прекращается. Если приступ сопровождается потерей сознания, то он быстро прекращается после внутривенного введения декстрозы. В межприступном периоде можно провоцировать приступ нагрузкой декстрозы. Больные, страдающие от опухоли островкового аппарата, не в состоянии повысить уровень сахара крови через 2 часа после внутривенного введения инсулина (неспособность к реакции на гипогликемию).

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА

Гиперинсулинизм на почве опухолей островкового аппарата следует дифференцировать от следующих заболеваний: от заболеваний, сопровождающихся пониженным выделением контраинсулярных факторов, в том числе от болезни Симмондса, аддисоновой болезни и микседемы. От заболеваний, сопровождающихся нарушением образования или мобилизации гликогена, т. е. от болезни Гирке, отравлений с острым нарушением печеночной функции и хорангиолитов. От всех заболеваний, при которых организм усиленно и теряет глюкозу, нарушаются процессы утилизации глюкозы или же истощаются гликогенные резервы организма. К числу таких состояний относятся период кормления, почечная гликозурия и чрезмерное физическое перенапряжение (например, марафонский бег). Приходится дифференцировать еще и от заболеваний гипоталамуса, сопровождающихся гипогликемией, от функциональных гиперинсулинизмов и от алиментарной гипогликемии после резекции желудка («дампинг-синдром»).

Проведение дифференциального диагноза в отношении болезни Симмондса производится с учетом следующих признаков: больные болезнью Симмондса страдают от отсутствия аппетита, худеют, определение основного обмена выявляет его понижение ниже —20%, отсутствует специфического динамическое действие белков и понижается выделение 17-кетостероидов. Болезнь Аддисона легко распознается на основании коричневой пигментации кожи, выраженной адинамией, пониженного выделения 17-кетосте-

роидов и 11-оксистероидов, положительной пробы Катлер—Робинсона, на основании отрицательной пробы Торна после введения адреналина или АКТГ.

При гипотиреозах бывают — хотя и редко — спонтанные гипогликемии. Диагноз основывается на характерной внешности больных, отсутствии инициативы с их стороны, понижении величины основного обмена и повышении уровня холестерина сыворотки.

При болезни Гирке организм теряет способность мобилизовать гликоген из печени. Диагноз можно поставить на основании увеличения печени, понижения сахарных кривых, выпадения повышения уровня сахара и калия крови после дачи адреналина и на основании данных биопсии печени.

Повреждения печени при отравлении фосфором, четыреххлористым углеродом, асферином, распространенные опухоли печени, хронические холециститы сопровождаются гипергликемией, если больные употребляют достаточное количество углеводов, но наступает гипогликемия при недостаточном снабжении организма углеводами. В отношении симптоматики и клинической картины этих состояний мы позволим себе сослаться на соответствующие учебники токсикологии и соответствующие разделы учебников по терапии.

Приступы спонтанной гипогликемии в период кормления, на почве почечной глюкозурии или после физического перенапряжения обычно не являются тяжелыми. Уровень сахара крови редко понижается ниже 50 мг%. Эти состояния только в виде исключения могут сопровождаться неврологическими изменениями и редко приводят к потере сознания. Все признаки могут купироваться дачей углеводов. Приступы гипогликемии на почве опухолей островкового аппарата не реагируют на введение соответствующей диеты.

В случае гипогликемий, связанных с заболеваниями гипоталамуса, в клинической картине определенное место занимают признаки основного, гипоталамического заболевания. Ожирение, нарушения половой функции, расстройства водно-солевого обмена и в части случаев признаки повышения внутричерепного давления — все это облегчает постановку правильного диагноза.

Диагноз функционального гиперинсулинизма ставится путем исключений. В отличие от опухолевых гиперинсулинизмов приступы функционального гиперинсулинизма возникают нерегулярно. Почти никогда они не бывают до завтрака. Голодание в течение одних суток иногда даже не провоцирует приступа. Возникновение приступов нередко связано с психическими переживаниями (Конн, 1947).

Литература

- Allan, F. N. — Bowie, J. J. — McLeod, J. J. R. — Robinson, W. L., Behaviour of Depancreatized Dogs Kept Alive with Insulin. Brit. J. exp. Path. 5, 75 (1924/25).
Allen, E., Glycosurias of Pregnancy. Amer. J. Obstet 38, 982 (1939).
Allen, F. M., Experimental Studies on Diabetes. I. Production and Control of Diabetes in Dog., II. Gross Anatomic Relations of Pancreas and Diabetes. J. exp. Med. 37, 363 (1920a).
Allen, F. M., Experimental Studies in Diabetes. Amer. J. Physiol. 54, 375 (1920b).
Althausen, T. L., Disturbance of Carbohydrate Metabolism in Hyperthyroidism; Nature and Management. J. amer. med. Ass. 115, 101 (1940).
Althausen, T. L. — Kerr, W. J., Hemochromatosis. II. A Report of Three Cases with Endocrine Disturbance and Notes on a Previously Reported Case; Discussion of Etiology. Endocrinology 17, 621 (1933).
Ambrosiani, F., Dello zucchero nello urine, e nel sangue dei diabetic. Ann. univ. med. chir., Milano, 74, 160 (1835).
Anderson, E. — Long, J. A., Effect of Hyperglycemia on Insulin Secretion as Determined with Isolated Rat Pancreas in Perfusion Apparatus. Endocrinology 40, 92 (1947).
Anderson, E. — Long, J. A., Hormonal Influences on Secretion of Insulin. Recent Progr. Hormone Res. 2, 209 (1948).
Applegarth, A., Histochemical Changes in Adrenal Cortex of Rat in Alloxan Diabetes. Endocrinology 44, 197 (1949).

- Aretaeus The Cappadocian: On Diabetes* 338–340; 458–486. Ed. F. Adams, London 1856. —
 Hnt. Hurxthal — Musulin, 1953.
- Aschner, B., Physiologie der Hypophyse. Hdb. Inn. Sekr. II/1. 277. Kabitzsch, Leipzig 1929.
- Atchley, D. W. — Loeb, R. F. — Dickinson, W. R. Jr. — Benedict, E. M. — Driscoll, M. E., On Diabetic Acidosis; Detailed Study of Electrolyte Balances Following Withdrawal and Reestablishment of Insulin Therapy. *J. clin. Invest.* 12, 297 (1933).
- Aubertini, E., Le rôle du foie dans la pathogénie du diabète. Les diabètes hépatiques (état actuel de la question). *Nutrition (Paris)* 7, 43 (1931).
- Audy, G. — Kerly, M., The Content of the Glycogenolytic Factor in Pancreas from Different Species. *Biochem. J.* 52, 77 (1952).
- Avezzu, G. — Luise, R., Azione di cloruro di cobalto nel diabete allossanico del conigli. *Boll. Soc. ital. Biol. sper.* 27, 1515 (1951).
- Bailey, C. C. — Bailey, O. T., Production of Diabetes Mellitus in Rabbits with Alloxan; Preliminary Report. *J. amer. med. Ass.* 122, 1165 (1943).
- Bailey, C. C. — Bailey, O. T. — Leech, R. S., Alloxan Diabetes with Diabetic Complications. *New Engl. J. Med.* 230, 533 (1944).
- Banting, F. G. — Best, C. H., Internal Secretion of Pancreas. *J. Lab. clin. Med.* 7, 251 (1922).
- Baranoff, W. G., Über den Einfluß der Schilddrüse auf die Entwicklung und den Verlauf des Diabetes. *Z. ges. exp. Med.* 59, 222 (1928).
- Barnes, B. O. — Scott, V. B. — Ferril, H. W. — Rogoff, J. M., Effects of Partial Adrenalectomy on Experimental Diabetes and on Sensitivity to Insulin. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 31, 524 (1934).
- Bartlett, G. R. — Wick, A. N. — Mackay, E. M., Influence of Insulin and Adrenal Cortical Compounds on Metabolism of Radioactive C¹⁴-Glucose in Isolated Rat Diaphragma. *J. biol. Chem.* 178, 1003 (1949).
- Beardwood, J. T. jun. — Roberts, E. — Trueman, R., Observations on the Effect of Rutin and Hesperidin in Diabetic Retinitis. *Proc. Amer. Diabetes Ass.* 8, 243 (1948).
- Bencosme, S. A. — Frei, J., Relation of Glucagon to α -Cells of the Pancreas. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 91, 589 (1956).
- Bennet, L. L., Effects of Pituitary Growth and Adrenocorticotrophic Hormones on Urinary Glucose and Nitrogen of Hypophysectomized Diabetic Rats. *Amer. J. Physiol.* 155, 24 (1948).
- Bennett, L. L. — Koneff, A. A., Atrophy of Thyroid and Hypertrophy of Adrenal in Rats with Alloxan Diabetes. *Anat. Rec.* 96, 1 (1946).
- Bennett, L. L. — Li, C. H., Effects of Pituitary Growth and Adrenocorticotrophic Hormones on Urinary Glucose and Nitrogen of Diabetic Rats. *Amer. J. Physiol.* 150, 400 (1947).
- Bennett, L. L. — Landrie, B., Effects of Pituitary Growth and Adrenocorticotrophic Hormones on Urinary Glucose, Nitrogen and Ketone Bodies of Diabetic Rats Maintained on Carbohydratefree Diet. *Amer. J. Physiol.* 155, 18 (1948).
- Bennett, L. L. — Kreiss, R. E. — Li, C. H. — Evans, H. M., Production of Ketosis by Growth and Adrenocorticotrophic Hormones. *Amer. J. Physiol.* 152, 210 (1948).
- Bernard, C., Leçon de physiologie expérimentale appliquée à la médecine. Paris Baillière 2, 347 (1855).
- Bertram, F., Die Zuckerkrankheit. III. Aufl. Vlg. G. Thieme, Stuttgart 1947.
- Berson, S. A. — Syalow, R., Studies with Insulin Binding Antibody. *Diabetes* 7, 402 (1957).
- Best, C. H. — Ferguson, G. C. — Hershey, J. M., Choline and Liver Fat in Diabetic Dogs. *J. Physiol.* 79, 94 (1933).
- Best, C. H. — Haist, R. E. — Wrenshall, G. A., The Pancreas, Insulin and Glucagon. *Ann. Rev. Physiol.* 17, 393 (1955).
- Blix, G., Studies on Diabetic Lipemia. *Acta Med. scand.* 64, 142 (1926).
- Bloodworth, J. M. jun. — Hamwi, G. J., Experimental Diabetic Glomerulosclerosis. *Diabetes* 5, 37 (1956).
- De Bodó, R. C. — Kurtz, M. — Ancowitz, A. — Kiang, S. P., Loss of Insulin Hypersensitivity and Development of Diabetes in Hypophysectomized Dogs Produced by Purified Growth Hormone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 74, 524 (1950a).
- De Bodó, R. C. — Kurtz, M. — Ancowitz, A. — Kiang, S. P., Anti-Insulin and Diabetogenic Actions of Purified Anterior Pituitary Growth Hormone. *Amer. J. Physiol.* 163, 310 (1950b).
- Boone, J. A., Case of Hyperinsulinism without Demonstrable Pancreatic Changes in 11-Years Old Child. *New Engl. J. Med.* 211, 49 (1934).
- Borchardt, L., Hypophysenglykosurie und ihre Beziehung zum Diabetes bei der Akromegalie. *Z. klin. Med.* 66, 332 (1908).
- Bornstein, J., Normal Insulin Concentration in Man. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* 28, 93 (1950).

- Boulin, R., Étude statistique de 70 cas de diabète bronze. *Presse méd.* 53, 326 (1945).
- Bowen, B. D.—Heilbrun, N., Pregnancy and Diabetes; with Report of 5 Cases and Review of Literature. *Amer. J. med. Sci.* 183, 803 (1932).
- Brandaleone, H.—Ralli, E. P., Fasting Blood Carotene Level in Normal and Diabetic Individuals. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 32, 200 (1934).
- Bretan, M.—Oblatt, E.—Róna, Gy.—Kerényi, N., Veseelváltozások kísérleti úton létrehozott steroid (cortison) diabetesben. Adatok az angiopathia diabetica pathogenesiséhez (Постероид (кортизон) диабете. Данные изменения при экспериментальном стероидном (кортизоновом) диабете. Данные к вопросу о патогенезе ангиопатии при сахарном диабете). *Magy. Belorv. Arch.* 7, 23 (1954).
- Broh-Kahn, R. H.—Mirsky, I. A., Hexokinase Activity and Diabetes Mellitus. *Science* 106, 148 (1947).
- Bromer, W. W., (1956): — цит. Bersin, Th., *Biochemie der Hormone*. Akademische Verlagsgesellschaft, Leipzig 1959.
- Brunner, J. C., Experimenta nova circa pancreas. *Amstelredami. Wetstenium* 1683.
- Brunschwig, A., Large Islet-Cell Tumor of Pancreas. *Surgery* 9, 554 (1941).
- Brunschwig, A.—Allen, J. G.—Cwens, F. M. jun.—Thornton, T. F. jun., Alloxan in Treatment of Insulin Producing Islet-Cell Carcinoma of Pancreas. *JAMA* 124, 212 (1944).
- Brunschwig, A.—Ricketts, H. T.—Bigelow, R. R., Total Pancreaectomy, Total Gastrectomy, Total Duodenectomy, Splenectomy, Left Adrenalectomy and Omentectomy in Diabetic Patient; Recovery. *Surg. Gynec. Obstet.* 80, 252 (1945).
- Buchanan, J. M.—Hastings, A. B.—Nesbett, F. B., Effect of Ionic Environment on Synthesis of Glycogen and Total Carbohydrate from Pyruvate in Liver Slices. *J. biol. Chem.* 180, 447 (1949).
- Burtness, H. I.—Koehler, A. E.—Saint, J. H., Hyperinsulinism Due to Adenoma of the Islets of Langerhans: Case Report with Metabolic Studies before and after Removal of Tumor. *Ann. Intern. Med.* 14, 1915 (1941).
- Butt, H. R.—Wilder, R. M., Hemochromatosis; Report of Thirty Cases in which the Diagnosis was Made during Life. *Arch. Path. (Chicago)* 26, (1938).
- Bürger, M., Die klinische Bedeutung der initialen Insulin-Hyperglykaemie. *Klin. Wschr.* 9, 104 (1930).
- Bürger, M., Insulin und Glukagon. *Z. ges. inn. Med.* 2, 311 (1947).
- Bürger, M.—Bránát, W., Über das Glukagon (die hyperglykämisierende Substanz des Pancreas). *Z. exp. Med.* 96, 375 (1935).
- Bürger, M.—Klotzbücher, E., Der Nachweis zuckerregelnder Hormone (Insulin, Glukagon) im menschlichen Blute durch Transfusion. *Z. ges. inn. Med.* 2, 43 (1947).
- Byrom, F. B., Blood Phosphorus in Health and Disease; Phosphorus Content of Blood in Diabetes Mellitus. *Brit. J. exp. Path.* 10, 10 (1929).
- Campbell, J. (Toronto)—Davidson, I. W. F.—Lei, H. P., Production of Permanent Diabetes by Highly Purified Growth Hormone. *Endocrinology* 46, 588 (1950).
- Campanhout, E. van, Argentaffin Cells of the Pancreas. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 30 617 (1933).
- Campanhout, L. E., van—Cornelis, G., Destruction expérimentale des cellules alpha des îlots endocrines du pancréas chez le cobaye. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 145, 933 (1951).
- Carnes, W. H.—Ragan, C.—Ferrebee, J. E.—O'Neill, J., Effects of Desoxycorticosterone Acetate in Albino Rat. *Endocrinology* 29, 144 (1941).
- Cawley, T., A Singular Case of Diabetes, Consisting Entirely in the Quality of the Urine; with an Inquiry into the Different Theories of that Disease. *London M. J.* 9, 286 (1788).
- Chapman, S. W.—Fullon, J. F., Pancreatectomy in the Monkey. *Amer. J. Physiol.* 123, 35 (1938).
- Chernick, S. S.—Chaikoff, I. L., Insulin and Hepatic Utilization of Glucose for Lipogenesis. *J. biol. Chem.* 186, 535 (1950).
- Chernick, S. S.—Chaikoff, I. L.—Masaro, E. J.—Isaëff, E., Lipogenesis and Glucose Oxidation in Liver of Alloxan-Diabetic Rat. *J. biol. Chem.* 186, 527 (1950).
- Clark, W. G.—Mac Kay, E. M., Influence of Adrenalectomy upon Rate of Glucose Absorption from Intestine. *Amer. J. Physiol.* 137, 104 (1942).
- Collens, W. S.—Banowitch, M. M., Insulin Resistance: Report of an Unusual Case with Requirements up to 7840 Units in 24 Hours. *Metabolism* 4, 1830 (1955).
- Collip, J. B.—Selye, H.—Neufeld, A., Experimental Pancreatic Diabetes in the Monkey. *Amer. J. Physiol.* 119, 289 (1937).
- Colowick, S. P.—Sutherland, E. W., Polysaccharide Synthesis from Glucose by Means of Purified Enzymes. *J. biol. Chem.* 144, 423 (1942).
- Conn, J. W., Diagnosis and Management of Spontaneous Hypoglycemia. *JAMA* 134, 130 (1947).

- Conn, J. W.—Conn, E. S., Metabolism in Organic Hyperinsulinism; Quantitative Studies of Variations in Rate of Combustion of Carbohydrate Produced by Alterations in Diet. Arch. Intern. Med. 68, 876 (1941).
- Cori, C. F.—Cori, G. T., Influence of Epinephrine and Insulin Injections on Hexosephosphate Content of Muscle. J. biol. Chem. 94, 581 (1931).
- Csépay, K., Adrenalinempfindlichkeit, innere Sekretion und vegetatives Nervensystem. Novák, Budapest 1924.
- Cullen, William, (1712—1790): — цит. Selye, H., Textbook of Endocrinology 1947.
- Curschmann, H., Über exogene ursächliche Faktoren bei Diabetes mellitus. Klin. Wschr. 13, 511 (1934).
- Curtis, G. M.—Fertman, M. B., Blood Iodine Studies; Blood Iodine in Nonthyroid Disease. Arch. Surg. (Chicago) 54, 541 (1947).
- Daly, J. J., Adrenal Adenoma in Elderly Diabetics. Lancet 272, 710 (1956).
- Dana, G. W.—Eversole, S. L.—Zubrod, C. G., Hyperglycemia and its Relationship to Diabetic Retinitis and Glomerular Modules; Preliminary Report. Bull. Johns Hopk. Hosp. 90, 98 (1952).
- Dillon, E. S.—Dyer, W. W., Diabetic Coma with Extreme Hyperglycemia. Amer. J. med. Sci. 190, 683 (1935).
- Dillon, E. S.—Dyer, W. W., Factors Influencing Prognosis in Diabetic Coma. Ann. Intern. Med. 11, 602 (1937).
- Dixon, C. F.—Comfort, M. W.—Lichtman, A. L.—Benson, R. E., Total Pancreatectomy for Carcinoma of Pancreas in a Diabetic Person; Metabolic Studies. Arch. Surg. (Chicago) 52, 619 (1946).
- Doly, J. J., Adrenal Adenomata in Elderly Diabetics. Lancet 272, 710 (1956).
- Dragstedt, L. R., Some Physiologic in Surgery of the Pancreas. Ann. Surg. 118, 576 (1943).
- Drury, D. R., Role of Insulin in Carbohydrate Metabolism. Amer. J. Physiol. 131, 536 (1940).
- Dubreuil, G.—Anderoidas, J., Îlots de Langerhans géants chez un nouveau-né. C. R. Soc. biol. (Paris) 83, 1490 (1920).
- Duff, G. L.—McMillan, G. C.—Wilson, D. C., Hydropic Changes in Pancreatic Ductules and Islets in Alloxan Diabetes in Rabbit. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 64, 251 (1947).
- Dunn, J. S.—Sheehan, H. L.—Mc Letchie, N. G. B., Necrosis of Islets of Langerhans Produced Experimentally. Lancet 1, 484 (1943).
- Dunn, J. S.—Duff, E.—Gilmour, M. K.—Kirkpatrick, J.—Mc Letchie, N. G. B., Further Observations on Effects of Alloxan on the Pancreatic Islets. J. Physiol. 103, 233 (1944).
- De Duve, C., Glucagon; the Hyperglycaemic Glycogenetic Factor of the Pancreas. Lancet 265, 99 (1953).
- Elert, R., Nebenniere und Schwangerschaft. Klin. Wschr. 19, 49 (1940).
- Elrick, H., Glucagon and the Regulation of Carbohydrate Metabolism. Nature 177, 892 (1956).
- Elrick, H., The Year Book of Endocrinology 1956/57. The Year Book Publishers, Chicago.
- Elrick, H.—Hlad, C. J. jun.—Arai, Y.—Smith, A., The Interaction of Glucagon and Insulin on Blood Glucose. J. clin. Invest. 35, 757 (1956).
- Elrick, H.—Hlad, C. J. jun.—Witten, T., The Enhancement of Peripheral Glucose Utilization by Glucagon. J. clin. Invest. 34, 1830 (1955).
- Elstad, D., Necrobiosis lipoidica diabetorum., Acta med. scand. 125, 256 (1946).
- Escamilla, R. F., Diagnostic Significance of Urinary Hormonal Assays; Report of Experience with Measurements of 17-Ketosteroids and Follicle Stimulating Hormone in the Urine. Ann. Intern. Med. 30, 249 (1949).
- Falta, W., Erkrankungen der Blutdrüsen. 1. Aufl. 154 (1913).
- Falta, W., Insulärer und renaler Diabetes. Urban u. Schwarzenberg, Berlin u. Wien 1930.
- Falta, W., Die Zuckerkrankheit. VEB Carl Marhold-Verlag, Halle (Saale) 1953.
- Farrant, R., Hyperthyroidism; its Experimental Production in Animals. Brit. Med. J. 2, 1367 (1913).
- Ferril, H. W.—Rogoff, J. M.—Barnes, B. O., Further Studies on the Influence of the Adrenal Glands on Experimental Diabetes. Amer. J. Physiol. 113, 41 (1935).
- Field, J. B., Observations Concerning a Humoral Insulin Antagonist During Diabetic Ketosis. Diabetes 7, 433 (1958).
- Field, J. B.—Stetten, D. jun., Humoral Insulin Antagonism Associated with Diabetic Acidosis. Amer. J. Med. 21, 339 (1956).
- De Finis, M. L.—Houssay, B. A., Tiroides y diabetes en el perro. Rev. Soc. argent. Biol. 19, 94 (1943).
- Fischer, N. F., Attempts to Maintain the Life of Totally Pancreatectomized Dogs Indefinitely by Insulin. Amer. J. Physiol. 67, 634 (1924).
- Fischer, K., Mbl. Augenheilk. 106, 609 (1941). цит. Falta, W.—Högler, F., Die Zuckerkrank-

- Fischler, F., Insulintherapie: «hypoglykämische Reaktion» und «glykoprive Intoxication» Münch. med. Wschr. 70, 1407 (1923).
- Flinn, L. B. — Beatty, G. A. — Ginsberg, M. — Hemsath, F. A., Carcinoma of Islands of Langerhans with Hypoglycemia and Metastasis to Liver. JAMA 117, 283 (1941).
- Foa, P. P. — Weinstein, H. R. — Smith, J. A., Secretion of Insulin and of Hyperglycemic Substance Studied by Means of Pancreatic-femoral Cross-Circulation Experiments. Amer. J. Physiol. 157, 197 (1949).
- Foa, P. P. — Santamaria, L. — Weinstein, H. R. — Berger, S. — Smith, J. A., Secretion of Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor in Normal Dogs. Amer. J. Physiol. 171, 32 (1952).
- Fodden, J. H., Cytopathologic Effects of Cobalt on Pancreatic Islets of Many Species; Islands of Langerhans and Cobaltous Chlorid. Arch. Path. 61, 65 (1956).
- Fodden, J. H. — Read, W. O., The Activity of Extracted Pancreatic Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor after Cobaltous Chloride and Synthalin A. Endocrinology 54, 303 (1954).
- Foster, D. P. — Lowrie, W. L. jun., Diabetes Mellitus Associated with Hyperthyroidism. Endocrinology 23, 681 (1938).
- Franks, M. — Berris, R. F. — Kaplan, N. O. — Myers, G. B., Metabolic Studies in Diabetic Acidosis; Effect of Administration of Sodium Phosphate. Arch. Intern. Med. 81, 42 (1948).
- Frantz, V. K., Tumors of Islet Cells with Hyperinsulinism; Benign, Malignant and Questionable. Ann. Surg. 112, 161 (1940).
- Frantz, V. K., Tumors of Islets of Langerhans with Hyperinsulinism. N. Y. St. J. Med. 41, 881 (1941).
- Friedenwald, J. S., Diabetic Retinopathy. JAMA 150, 869 (1952).
- Gaede K. — Ferner, H. — Kastrup, H., Über das zweite Kohlenhydratstoffwechselhormon der Bauchspeicheldrüse (Glucagon) und seine Herkunft aus dem α -Zellensystem. Klin. Wschr. 28, 388 (1950).
- Gaston, E. A., Total Pancreatectomy. New Engl. J. Med. 238, 345 (1948).
- Gegesi, Kiss, P., A diabetes mellitus alatti coma és kezelése csecsemő- és gyermekkorban (Coma при сахарном диабете и ее лечение в грудном и детском возрастах). Gyermekgyógyászat 6, 3 (1955).
- Gegesi Kiss, P., Das Koma und seine Behandlung bei Diabetes mellitus im Kindersalter. S. Karger, Basel 1956.
- Gegesi Kiss, P. — Barta, L., Diabetes mellitus im Kindersalter. Verlag der Ungarischen Akademie der Wissenschaften, Budapest 1957.
- Gershberg, H. — Long, C. N. H., The Activation of the Adrenal Cortex by Insulin Hypoglycemia. J. clin. Endocr. 8, 587 (1948).
- Gibbs, C. B. F. — Root, E. W. Jr. — Murlin, J. R., The Glucogenic Substance in Extracts of Pancreas and other Tissues. Suppl. to Quart. J. exp. Physiol. 13, 128 (1923).
- Goldbloom, A. — Brickman, H. F., Galactemia. J. Pediat. 28, 674 (1946).
- Goldner, M. G. — Gomori, G., Alloxan Diabetes in Dog. Endocrinology 33, 297 (1943).
- Goldner, M. G. — Clark, D. E., Insulin Requirement of Man after Total Pancreatectomy. J. clin. Endocr. 4, 194 (1944).
- Goldner, M. G. — Volk, B. W. — Lazarus, S. S., Effect of Cobaltous Chloride on the Blood and Alpha Cells in Pancreatic Islets of Rabbit. Metabolism 1, 544 (1952).
- Goldner, M. G. — Volk, B. W. — Lazarus, S. S., Effect of Alphacell Destruction on HGF of Canine Pancreas. J. clin. Endocr. Metab. 14, 184 (1954).
- Gordon, B. S. — Olivetti, R. G., Carcinoma of the Islets of Langerhans; Review of Literature and Report of 2 Cases. Gastroenterology 9, 409 (1947).
- Góth, E. — Lengyel, L. — Nádasdi, M. — Sárvé, T., Vércukoringadozással létrehozott vese-elváltozások (Изменения почек, вызванные колебанием уровня сахара крови). Magy. Belorv. Arch. 10, 63 (1957).
- Gray, L. M., Functioning Islet Cell Carcinoma with Metastases to Liver. Amer. J. Path. 18, 633 (1942).
- Greenfield, J. — Sanders, J. H., Total Pancreatectomy with Report of Postoperative Physiologic Studies. Surgery 25, 824 (1949).
- Greenwood, A. M., Study of Skin in 500 Cases of Diabetes. J. Amer. med. Ass. 89, 774 (1927).
- Guest, G. M., Organic Phosphates of Blood and Mineral Metabolism in Diabetic Acidosis; President's Address. Amer. J. Dis. 64, 401 (1942).
- Haggard, H. W. — Greenberg, L. A., Effects of Cigarette Smoking upon Blood Sugar. Science 79, 165 (1934).
- Haist, R. E. — Pugh, E. J., Volumic Measurement of Islets of Langerhans and Effects of Age and Fasting. Amer. J. Physiol. 152, 36 (1948).
- Hall, A. D. — Luetscher, J. A. jun., Medical Progress; Renal Disease. New Engl. J. Med. 239, 621 (1948).

- Hanno, H. A. — Banks, R. W., Islet Cell Carcinoma of Pancreas with Metastasis. *Ann. Surg.* 117, 437 (1943).
- Hanssen, P., Diabetes Mellitus in Bergen, 1925/41. A Study of Morbidity, Mortality, Causes of Death and Complications. *Acta med. scand. Supp.* 178 (1946).
- Harris, H. A., Lines of Arrested Growth in Long Bones of Diabetic Children. *Brit. med. J.* 1, 700 (1931).
- Harris, M. M. — Harris, R. S., Effect of Insulin Hypoglycemia and Glucose on Various Acids in Blood of Mental Patients. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 64, 471 (1947).
- Hartman, F. A. — Brownell, K. A., Relation of Adrenals to Diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 31, 834 (1934).
- Hartmann, A. F. — Jaudon, J. C., Hypoglycemia. *J. Pediat.* 11, 1 (1937).
- Haugaard, E. S. — Stadie, W. C., The Effect of Hyperglycemic Factor and Epinephrine on Fatty Acid Synthesis. *J. biol. Chem.* 200, 753 (1953).
- Hausberger, F. X., Zur Rolle der Nebennierenrinde, besonders des Desoxycorticosteronacetats (DOCA) im Kohlenhydratstoffwechsel. *Klin. Wschr.* 27, 100 (1949).
- Hausberger, F. X., Die Pathophysiologie des Diabetes mellitus. *Ergebn. inn. Med. Kinderh.* 3, 220 (1952).
- Hausberger, F. X. — Neuenschwander-Lemmer, N., Kohlenhydratumsetzungen im entnervten Fettgewebe. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 192, 530 (1939a).
- Hausberger, F. X. — Neuenschwander-Lemmer, N., Beziehungen der Glycerophosphatase zur Kohlehydrat-Fettsynthese im Fettgewebe. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 193, 110 (1939b).
- Heck, F. J. — Hall, B. E., Leukemoid Reactions of Myeloid Type. *JAMA* 112, 95 (1939).
- Heiberg, K. A., Fortschritte in der Diabetesbehandlung und die «Diabetesfrage». *Klin. Wschr.* 8, 2432 (1929).
- Hershey, J. M. — Soskin, S., Substitution of «Lecithin» for Raw Pancreas in the Diet of Depancreatized Dog. *Amer. J. Physiol.* 98, 74 (1931).
- Hess, W. N., Islets of Langerhans in the Pancreas of White Rats. *Anat. Rec.* 84, 526 (1942).
- Hetényi, G., A diabetes mellitus kettösségéről (О двойственном характере сахарного диабета). Доклад в союзе врачей, 1946.
- Hetényi, G. — Sümegi, St., Über die wirkliche Adrenalinempfindlichkeit der Hypertoniker. *Klin. Wschr.* 3, 189 (1924).
- Hildebrand, A. G. — Montgomery, H. — Ryneason, E. H., Necrobiosis lipoidica diabetorum. *Arch. Intern. Med.* 66, 851 (1940).
- Himsworth — Kerr, *Clin. Sci.* 4, 119 (1939). цит. Julesz, M. и сотрудники, *Magy. Belorv. Arch.* 1, вып. 2 (1948).
- Himsworth, The Mechanism of Diabetes Mellitus. *Lancet* 2, 171 (1941). — цит. Falla, W. — Högler, F., Die Zuckerkrankheit 315, 1953.
- Himwich, H. E. — Nahum, L. H., Respiratory Quotient of Brain. *Amer. J. Physiol.* 101, 446 (1932).
- Hobermann, H. D., Endocrine Regulation of Aminoacid and Protein Metabolism During Fasting. *Yale J. Biol. Med.* 22, 341 (1950).
- Holler, J. W., Potassium Deficiency Occurring During Treatment of Diabetic Acidosis. *JAMA* 131, 1186 (1946).
- Horner, A., A., Устное сообщение. — цит. Hurxthal — Musulin, 1234, 1953.
- Houssay, B. A., What We Have Learned from Toad Concerning Hypophyseal Functions (Dunham Lecture). *New Engl. J. Med.* 214, 961 (1936).
- Houssay, B. A., Advancement of Knowledge of Role of Hypophysis in Carbohydrate Metabolism During Last 25 Years. *Endocrinology* 30, 884 (1942).
- Houssay, B. A., Thyroid and Metathyroid Diabetes. *Endocrinology* 35, 158 (1944).
- Houssay, B. A., Diabetes tiroidea y metatiroidea. *Rev. Soc. argent. biol.* 20, 179 (1944).
- Houssay, B. A., Alloxan Diabetes (Charles Mickle Lecture). *Canad. med. Ass. J.* 56, 519 (1947).
- Houssay, B. A. — Biasotti, A., La diabetes pancreatica de los perros hipofisoprivos. *Rec. Soc. argent. Biol. Buenos Aires* 6, 251 (1930).
- Houssay, B. A. — Folia, V. G. — Pierto Diaz — Sara, J. G., Action de la tiroidectomie sobre la diabetes de la rata. *Rev. Soc. argent. Biol.* 21, 232 (1945).
- Houssay, B. A. — Anderson, E., Diabetogenic Action of Purified Anterior Pituitary Hormones. *Endocrinology* 45, 627 (1949).
- Hubble, D., Glucagon and Glycogen-Storage Disease of the Liver. *Lancet* 1, 235 (1954).
- Hughes, H. — Ware, L. L. — Young, F. G., Diabetogenic Action of Alloxan. *Lancet* 1, 148 (1944).

- Hurxthal, L. M.—Musulin, N., Clinical Endocrinology. J. B. Lippincott Company, 1953.
- Ingle, D. J., Production of Glycosuria in Normal Rat by Means of 17-Hydroxy-Dehydrocorticosterone. *Endocrinology* 29, 649 (1941).
- Ingle, D. J., Biologic Properties of Cortisone; Review. *J. clin. Endocr.* 10, 1312 (1950).
- Ingle, D. J.—Sheppard, R.—Evans, J. S.—Kuizenga, M. H., Comparison of Adrenal Steroid Diabetes and Pancreatic Diabetes in Rat. *Endocrinology* 37, 341 (1945).
- Ingle, D. J.—Sheppard, R.—Oberle, I. A.—Kuizenga, M., Comparison of Acute Effects of Corticosterone and 17-Hydroxycorticosterone on Body Weight and Urinary Excretion of Sodium, Chloride, Potassium, Nitrogen and Glucose in Normal Rat. *Endocrinology* 39, 52 (1946).
- Isaacs, H. E., Hypoglycemia due to Insular Adenoma of Pancreas. *JAMA* 130, 404 (1946).
- Isaji Masahiko, Über Inselzelladenome und Inselzellcarcinome der Bauchspeicheldrüse. *Frankfurt. Z. Path.* 53, 178 (1939).
- Jackson, R. L.—McIntosh, C. B., Treatment of Diabetic Child with Particular Reference to Use of Globin Insulin. *Amer. J. Dis. Child.* 70, 307 (1945).
- Jacobs, H. R., Hypoglycemic Action of Alloxan. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 37, 407 (1937).
- Janney, N. W.—Shapiro, I., Role of Insulin in Protein Metabolism. *Arch. Intern. Med.* 38, 96 (1926).
- Jimenez, Diaz, C., Death in Addison's Disease (Functional Renal Failure). *Lancet* 2, 1135 (1936).
- Johnson, D. D., Alloxan-Administration in Guinea Pig; Study of Histological Changes in Islands of Langerhans, Blood Sugar Fluctuations, and Changes in Glucose Tolerance. *Endocrinology* 46, 135 (1950).
- Jordan, W. R., Neuritic Manifestations in Diabetes Mellitus. *Arch. Intern. Med.* 57, 307 (1936).
- Joslin, E. P.—Root, H. F.—White, I.—Marble, A., The Treatment of Diabetes Mellitus. 9th Ed., Lea and Febiger, Philadelphia 1952.
- Julesz, M., Újabb szempont a hypophysaer infantilizmus gyógyításában (Новая точка зрения в лечении гипофизарного инфантилизма). *Orvostud. Közlem.* 3, 374 (1942).
- Julesz, M., A vitaminok és hormonok közötti kapcsolatok (Взаимосвязь между витаминами и гормонами). Доклад, 1947.
- Julesz, M.—Winkler, E., B₁-vitamin hatása ivarérésben levő nőstény nyulak és patkányok hypophysisére és csontosodására (Влияние витамина B₁ на гипофиз и процессы окостенения у кроликов-самок и крыс-самок в состоянии полового созревания). *Orv. Lapja* 2, 582 (1946).
- Julesz, M.—Gábor, Gy.—Megyesi, P., A B₁-vitamin mint antidiabetogén tényező (Витамин B₁ как антидиабетогенный фактор). *Magy. Belorv. Arch.* 1, 2 (1948).
- Julesz, M.—Megyesi, P., B₁-vitamin hatása hypophysisztranszplantált nyulak vércukorgörbéjére (Влияние витамина B₁ на характер сахарных кривых у кроликов после пересадки гипофиза). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 4 (1949).
- Julesz, M.—Csizmadia, M.—Megyesi, P., Újabb adatok a B₁-vitamin és a szénhidrátanyagcsere közötti összefüggés kérdéséhez (Новые данные к вопросу о взаимосвязи витамина B₁ с углеводным обменом). *Magy. Belorv. Arch.* 2, 4 (1949).
- Julesz, M.—Zsoldos, I.—Szatmári, É., A „hypophysar diabetes” és kezelése B₁-vitaminnal («Гипофизарный сахарный диабет» и его лечение витамином B₁). *Orv. Hetilap* 92, 43 (1951).
- Kalant, N., Metabolic Effects of the Pancreatic Hyperglycemic Factor. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 86, 617 (1954).
- Kaposi: цит. Falta, W.—Högler, F., Die Zuckerkrankheit. 276, VEB Carl Marhold Verlag, Halle (Saale) 1953.
- Kauer, J. T.—Glenn, F., Carcinoma of Pancreas. *Arch. Surg. (Chicago)* 42, 141 (1941).
- Kecht, B.—Dibold, H., Diabetes und Eiterungen im Mittelohr, Nasennebenhöhlen und Rachen. *Z. Hals-, Nasen- u. Ohrenheilk.* 39, 288 (1936).
- Kendall, E. C., Conference on Metabolic Aspects of Convalescence Including Bone and Wound Healing. 10th Meeting, June 15–16. 81–94. Josiah Macy jun. Foundation. New York 1945.
- Kerr, S. E., Effect of Insulin and of Pancreatectomy on Distribution of Phosphorus and Potassium in Blood. *J. biol. Chem.* 78, 35 (1938).
- Kerr, S. E.—Hampel, C. W.—Ghantus, M., Carbohydrate Metabolism of Brain: Brain Glycogen, Free Sugar, and Lactic Acid as Affected by Insulins in Normal and Adrenal-Inactivate Cats and by Epinephrine in Normal Rabbits. *J. biol. Chem.* 119, 405 (1937).
- Kennedy, W. B.—Wukens, F. D. W., Observations on Alloxan Diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 57, 143 (1944).

- Kenny, A. J., Extractable Glucagon of the Human Pancreas. *J. clin. Endocr. Metab.* 15, 1089 (1955).
- Kimball, C. P. — Murlin, J. R., Aqueous Extracts of Pancreas. III. Some Precipitation Reactions of Insulin. *J. biol. Chem.* 58, 337 (1923).
- Kimmelstiel, P. — Wilson, C., Intercapillary Lesions in the Glomeruli of Kidney. *Amer. J. Path.* 12, 83 (1936).
- Kirtley, W. R. — Waife, S. O. — Peck, F. B., Effect of Glucagon in Stable and Unstable Diabetic Patients. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 83, 387 (1953a).
- Kirtley, W. R. — Waife, S. O. — Helmer, O. M. — Peck, F. B., Effect of Purified Glucagon (Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor, HGF) on Carbohydrate and Corticoid Metabolism in Normal and Diabetic Subjects. *Diabetes* 2, 345 (1953b).
- Köhler, V. — Fleckenstein, A., Die Stellung des Desoxycorticosteronacetats im normalen und pathologischen Kohlehydratstoffwechsel; Desoxycorticosteronacetat und capillar-nervöse Blutzuckerdiffereenz bei Normalen. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 189, 530 (1942).
- Köhler, V. — Fleckenstein, A., Der Einfluß des Desoxycorticosteronacetats auf den latenten Präphyson-Diabetes beim Menschen. *Klin. Wschr.* 22, 18 (1943).
- Kutz (1845 — 1895): цит. Selye, H., Textbook of Endocrinology. 1947.
- Labbé, M., Les frontières du diabète. *Nutrition* 1, 1 (1931).
- Labbé, M. — Boulin, R., Coma diabétique sans réaction de Gerhardt. *Bull. mém. Soc. méd. hôp. Paris* 49, 313 (1933).
- Lanceraux, E., Notes et réflexions à propos de deux cas de diabète sucré avec altération du pancréas. *Bull. Acad. méd. (Paris)* II. 6, 1215 (1877).
- Lanceraux, E., Le diabète maigre: ses symptômes, son évolution, son pronostic et son traitement; ses rapports avec les altérations du pancréas; étude comparative du diabète maigre et du diabète gras; coup d'oeil rétrospectif sur les diabètes. *Union méd. Paris*. 1880. 3. s. 29. 161.
- Larsson, J., Über den vermutlichen Entstehungsort des Glucagon in der Magendarmschleimhaut. (Untersuchungen an der Magenschleimhaut von Hund und Schwein.) *Dtsch. Z. Verdau.- u. Stoffwechselkr.* 11, 294 (1951).
- Lazarow, A., Protective Effect of Glutathione and Cysteine Against Alloxan Diabetes in Rat. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 61, 441 (1946).
- Lazarow, A. — Berman, J., The Production of Diabetes in Rats with Cortisone and its Relation to Glutathione. *Anat. Rec.* 106, 215 (1950).
- Lazarus, S. S. — Goldner, M. G. — Volk, B. W., Selective Destruction of the Pancreatic Alpha Cells by Cobaltous Chloride in the Dog; Physiological Implications. *Metabolism* 2, 513 (1953).
- Lerman, J., Insulin Resistance: Role of Immunity in its Production. *Amer. J. med. Sci.* 207, 354 (1944).
- Lichtwitz, L., Pathologie der Funktionen und Regulationen. A. W. Sijthoff's Uitgeversmaatschappij N. V. Leiden 1936.
- Liebow, I. M. — Hellerstein, H. K., Cardiac Complications of Diabetes Mellitus. *Amer. J. Med.* 8, 660 (1949).
- Lisa, J. R. — Magiday, M. — Hart, J. F., Peripheral Arteriosclerosis in Diabetic and Nondiabetic; Study of 106 Amputated Legs. *JAMA* 118, 1352 (1942).
- Long, C. N. H. — Lukens, F. D. W. — Dohan, F. C., Adrenalectomized-Depancreatized Dogs. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 36, 553 (1937).
- Long, C. N. H. — Katzin, B. — Fry, E. G., Adrenal Cortex and Carbohydrate Metabolism. *Endocrinology* 26, 309 (1940).
- Long, C. N. H. — Fry, E. G., Effects of Epinephrine on Adrenal Cholesterol and Ascorbic Acid. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 59, 67 (1945).
- Lopez — Kruger, R. — Dockerty, M. B., Tumors of Islets of Langerhans. *Surg. Gynec. Obstet.* 85, 495 (1947).
- Lowell, F. C., Immunological Studies in Insulin Resistance; Presence of Neutralising Factor in Blood Exhibiting some Characteristics of an Antibody. *J. clin. Invest.* 23, 233 (1944).
- Lukens, F. D. W., Alloxan Diabetes. *Physiol. Rev.* 28, 304 (1948).
- Lukens, F. D. W. — Dohan, F. C., Pituitary-Diabetes in Cat, Recovery Following Insulin or Dietary Treatment. *Endocrinology* 30, 175 (1942).
- Lundberg, E. — Thysellius — Lundberg, S., Beitrag zur Kenntnis des innersekretorischen Gleichgewichtsmechanismus. Die Einwirkung des Tabakrauchens auf den Blutzucker. *Acta med. scand. Suppl.* 36, 1 (1931).
- Major, R. H., Xanthoma diabeticorum. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 35, 27 (1924).
- Marrazi, R., Influence of Adrenalectomy and of Fasting on Intestinal Absorption of Carbohydrates. *Amer. J. Physiol.* 131, 36 (1940).

- Marsh, J. B.—Haugaard, N., Effect of Serum from Insulin Resistant Cases on Combination of Insulin with Rat Diaphragm. *J. clin. Invest.* 31, 107 (1952).
- Martin, H. E. (Los Angeles) — Wertman, M., Serum Potassium, Magnesium and Calcium Levels in Diabetic Acidosis. *J. clin. Invest.* 26, 217 (1947).
- Mc Arthur, J. W.—Sprague, R. G.—Mason, H. L., Urinary Excretion of Corticosteroids in Diabetic Acidosis. *J. clin. Endocr.* 10, 307 (1950).
- Mc Cance, R. A.—Lawrence, R. D., Secretion of Urine in Diabetic Coma. *Quart. J. Med.* 4, 53 (1935).
- Mc Kee, F. W.—Hawkins, W. B., Phlorhizin Glucosuria. *Physiol. Rev.* 25, 255 (1945).
- Medvedev и сопр.: цит. Gagel, O., Symptomatologie der Erkrankungen des Hypothalamus. *Handb. Neurol.* von Bumke und Foerster, Berlin 1936.
- Mering, J. v., Über experimentellen Diabetes. *Verhandl. Cong. innere Med.* 5, 185 (1886).
- Mering, J. v.—Minkowski, O., Diabetes mellitus nach Pankreasextirpation. *Arch. exp. Path. Pharmac.* 26, 371 (1890).
- Michelson, H. E.—Laymon, C. W., Necrobiosis lipoidica diabeticorum (Urbach), dermatitis atrophicans lipoides diabetica (Oppenheim). *J. amer. Ass.* 103, 163 (1934).
- Miller, H. C., Effect of Prediabetic State on Survival of Fetus and Birth Weight of Newborn Infant. *New Engl. J. Med.* 233, 376 (1945).
- Miller, H. C.—Wilson, H. M., Macrosomia, Cardiac Hypertrophy, Erythroblastosis and Hyperplasia of Islands of Langerhans in Infants Born to Diabetic Mothers. *J. Pediat.* 23, 251 (1943).
- Miller, S. (Rochester, Minn.)—Mason, H. L., Excretion of 17-Ketosteroids by Diabetics. *J. clin. Endocr.* 5, 220 (1945).
- Millman, A. E.—Russel, J. A., Some Effects of Purified Pituitary Growth Hormone on Carbohydrate Metabolism in Rat. *Endocrinology* 47, 114 (1950).
- Mirsky, I. A., The Role of Insulinase and Insulinase Inhibitors. *Metabolism* 5, 138 (1956).
- Montgomery, H.—Osterberg, A. E., Xanthomatosis; Correlation of Clinical, Histopathologic and Chemical Studies of Cutaneous Xanthoma. *Arch. Derm. Syph. (Chicago)* 27, 373 (1938).
- Montigel, C.—Verzár, F., Untersuchungen über den Kohlehydratstoffwechsel nach Adrenalektomie; Abnahme der Glykogenphosphorylierung bei adrenaletomierten Katzen und Hunden und Wiederherstellung durch Desoxycorticosteron und andere Steroidhormone. *Helv. physiol. pharmacol. Acta* 1, 115 (1943).
- Morrison, L. B.—Bogan, I. K., Bone Development in Diabetic Children; Roentgen Study. *Amer. J. med. Sci.* 174, 313 (1927).
- Nicholson, W. M.—Branning, W. S., Potassium Deficiency in Diabetic Acidosis. *JAMA* 134, 1292 (1947).
- Ohler, W. R., Diabetes; Certain Basic Considerations. *New Engl. J. Med.* 242, 245 (1950).
- Olsen, N. S.—Klein, J. R., Hyperglycemia Induced by Certain Insulin Preparations. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 66, 86 (1947).
- Patterson, J. W., Diabetogenic Effect of Dehydroascorbic and Dehydroisoascorbic Acids. *J. biol. Chem.* 183, 81 (1950).
- Patterson, J. W.—Lazarow, A., Sulfhydryl Protection Against Dehydroascorbic Acid Diabetes. *J. biol. Chem.* 186, 141 (1950).
- Pauly, F.—Drury, D. R., Influence of Insulin Upon Glycogen Storage in Diabetic Rat. *J. biol. Chem.* 145, 481 (1942).
- Pavlov, I. P., *Válogatott Művei (Избранные сочинения)*. Akadémiai Kiadó, Budapest 1951.
- Payne, R. W., Studies on Fat-Mobilizing Factor of Anterior Pituitary Gland. *Endocrinology* 45, 305 (1949).
- Phillips, R. A.—Gilder, H., Metabolism Studies in Albino Rat; Effect of Hypophysectomy on Percentage of Body Weight Percent as Muscle. *Endocrinology* 27, 597 (1940a).
- Phillips, R. A.—Gilder, H., Metabolism Studies in Albino Rat; Relation of Age, Nutrition and Hypophysectomy on Absorption of Dextrose from Gastrointestinal Tract. *Endocrinology* 27, 601 (1940b).
- Pincus, I. J., A Hyperglycemic Factor Extracted from Pancreas. *J. clin. Endocr.* 10, 556 (1950).
- Price, W. H.—Cori, C. F.—Colowick, S. P., Effect of Anterior Pituitary Extract and of Insulin on Hexokinase Reaction. *J. biol. Chem.* 160, 633 (1945).
- Priesel, R.—Wagner, R., *Zuckerkrankheit im Kindersalter*. Leipzig 1932.
- Quaste, J. H., Respiration in Central Nervous System. *Physiol. Rev.* 19, 135 (1939).
- Rabinowitch, I. M., Arteriosclerosis in Diabetes. *Ann. Intern. Med.* 8, 1436 (1935).
- Randle, P. J., Internal Secretions of the Pancreas. *Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology*. Little, Brown and Co., Boston 1956. Vol. IX.

- Rifkin, H.—Solomon, S.—Liebermann, S., Role of the Adrenal Cortex in Diabetic Retinopathy and Nephropathy. *Diabetes* 7, 9 (1958).
- Rigó, L.—Frey, K., Über den Einfluß des Insulins und Adrenalins auf den Kreatinin-Kreatin- und Phosphorsäuregehalt des Blutes. *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 175, 8 (1934).
- Ring, G. C.—Hampel, C. W., Effects of Adrenal Medulla and Thyroid on Respiratory Metabolism of Pancreatic Diabetes. *Amer. J. Physiol.* 104, 298 (1933).
- Ringer, M., Influence of Insulin on Phlorhizin Diabetes. *J. biol. Chem.* 58, 438 (1923).
- Robinson, R. M. цит. Elrick, H., The Year Book of Endocrinology 1956/57. The Year Book Publishers, Chicago.
- Rockey, E. W., Total Pancreatectomy for Carcinoma; Case Report. *Ann. Surg. (Chicago)* 118, 603 (1943).
- Rodriguez-Candela, J. L.—Rodriguez-Candela, R., Internal Secretions of the Pancreas. Ciba Found. Colloquia on Endocrinology. Little, Brown and Co. Boston 1956. Vol. IX.
- Rogoff, J. M.—Ferril, H. W., Relation of Adrenal Glands to Experimental Pancreatic Diabetes. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 34, 100 (1936).
- Root, H. F., Use of Insulin and Abuse of Glucose in Treatment of Diabetic Coma. *JAMA* 127, 557 (1945).
- Root, H. F.—Shharkey, T. P., Arteriosclerosis and Hypertension in Diabetes. *Ann. Inter. Med.* 9, 873 (1936).
- Rundels, R. W., Diabetic Neuropathy; General Review with Report of 125 Cases. *Medicine* 24, 111 (1945).
- Russel, J. A., Relationship of Anterior Pituitary and Adrenal Cortex in Metabolism of Carbohydrate. *Amer. J. Physiol.* 128, 552 (1942).
- Russel, J. A.—Wilhelmi, A. E., Metabolism of Kidney Tissue in Adrenalectomized Rat. *J. biol. Chem.* 137, 713 (1941).
- Russel, J. A.—Wilhelmi, A. E., Glycostatic Action of Purified Growth Hormone. *Endocrinology* 47, 26 (1950).
- Saka, M. O., Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor in Diabetic Man and Alloxan-Diabetic Animals. *Amer. J. Physiol.* 171, 402 (1952).
- Salter, J. M.—Davidson, W. F.—Best, Ch. H., The Pathologic Effects of Large Amounts of Glucagon. *Diabetes* 9, 248 (1957).
- Sanger, F.—Smith, L. F., The Structure of Insulin. *Endeavour* 16, 48 (1957).
- Satoh, H., Experimentelles Studium der inneren Sekretion des Pankreas; Einfluß des Pankreashormons auf den Zucker der Thoracicuslymphe und des arteriellen und venösen Blutes. *Tokoku J. exp. Med.* 13, 31 (1929).
- Sauer, H.—Rausch, J. G.—Stroomann—Hoffmann—Conrad, E., Über die Bedeutung der Nebennierenrindenfunktion bei der diabetischen Retinopathie und Glomerulosklerose. *Endokrinologie* 36, 237 (1958).
- Sauerbruch, F., Die chirurgische Behandlung der durch Inseladenoma bedingten hypoglykämischen Zustände. *Schweiz. med. Wschr.* 70, 587 (1940).
- Schaper, J., Ein Fall von Diabetes mellitus entstanden durch Trauma. *Inaug. Diss. Göttingen*, 1873.
- Schamaun, M.—Deucher, F.—Gablinger, S., Spontaneous Hypoglycaemia Due to a Large Suprarenal Cortical Tumor. *Schweiz. med. Wschr.* 87, 1348 (1957).
- Scheer, P., Über den Einfluß des Nicotins auf die Blutzuckerbewegungen beim Menschen. *Z. ges. exp. Med.* 113, 256 (1943).
- Scheffler, H.—Hagen, H., Wachstum, Erbllichkeit und Manifestationsalter beim Diabetes mellitus von Kindern und Jugendlichen. *Klin. Wschr.* 34, 793 (1956).
- Schmidt, R., Über glykämische und glykosurische Dyskrasien. *Med. Klin. Berl.* 20, 507 (1924).
- Schmidt, R., Klinik des «sthenischen» Überdruckdiabetes. *Klin. Wschr.* 9, 1969 (1930).
- Schneeberg, N. G.—Likoff, W. B.—Meranze, D. R., Evaluation of Blood Test for Galactose Tolerance in Diagnosis of Hyperthyroidism. *Arch. Surg. (Chicago)* 46, 581 (1943).
- Schneider, R.—Lewis, L. A.—McCullagh, E. P., Plasma Proteins; Alteration in Diabetic Retinitis. *Amer. J. med. Sci.* 212, 462 (1946).
- Schwartzman, J.—Crusius, M. E.—Beirne, D. P., Diabetes Mellitus in Infants under One Year of Age; Report of Cases and Review of Literature. *Amer. J. Dis. Child.* 74, 587 (1947).
- Shapiro, B., Mechanism of Phloridzin Glucosuria. *Biochem. J.* 41, 151 (1947).
- Sherman, H., Islet Cell Tumor of Pancreas in Newborn Infant. (Nesidioblastoma.) *Amer. J. Dis. Child.* 74, 58 (1947).
- Simpson, S. L., Addison's Disease and Diabetes Mellitus in 3 Patients. *J. clin. Endocr.* 9, 403 (1949).

- Sinden, R. H.—Tullis, J. L.—Root, H. F., Serum Potassium Levels in Diabetic Coma. New Engl. J. Med. 240, 502 (1949).
- Snedecor, J. G.—De Meio, R. N.—Pincus, I. J., Reaction by Glucagon on Glycogen Deposition Effect on Insulin in Rat Diaphragm. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 89, 396 (1955).
- Somogyi, M., Studies of Arteriovenous Differences in Blood Sugar, Effect of Epinephrine on Rate of Glucose Assimilation J. biol. Chem. 186, 513 (1950).
- Sprague, R. G.—Priestley, J. T.—Dockerty, M. B., Diabetes Mellitus without Other Endocrine Manifestations in Case of Tumor of Adrenal Cortex. J. clin. Endocr. 3, 28 (1943).
- Sprague, R. G.—Kepler, E. I.—Keating—Power, Coexisting Addison's Disease and Diabetes Mellitus; Comparative Effects of Compound E (17--hydroxy-11-dehydrocorticosterone) and Allied Substances in Three Cases. J. clin. Invest. 26, 1198 (1947).
- Sprague, R. G.—Mason, H. L.—Power, M. H., Studies of Effects of Adrenal Cortical Hormones on Carbohydrate Metabolism in Human Subjects. Proc. Amer. Diabetes Ass. 9, (1949); 149 (1950).
- Sobolew, L. W., Zentralblatt für allgemeine Pathologie und pathol. Anatomie No. 6—7 (1900).
- Соболев, Л. В., К патологии поджелудочной железы. Врач № 7; Ежедневник практической мед. 1900. № 7.
- Sobolew, L. W., Über die Struktur der Bauchspeicheldrüse unter gewissen pathologischen Bedingungen. Zentralblatt f. allg. Path. u. path. Anat. 11, 202 (1900).
- Sobolew, L. W., Zur normalen und pathologischen Morphologie der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse. Virch. Arch. 168, 91 (1902).
- Stadie, W. C.—Zapp, J. A. jun.—Lukens, F. D. W., Effect of Insulin upon Ketone Metabolism of Normal and Diabetic Cats. J. biol. Chem. 132, 423 (1940).
- Stadie, W. C.—Zapp, J. A. jun., Effect of Insulin upon Synthesis of Glycogen by Rat Diaphragm in vitro. J. biol. Chem. 170, 55 (1947).
- Stadie, W. C.—Haugaard, N.—Hills, A. G.—Marsh, J. B., Hormonal Influences on Chemical Combination of Insulin with Rat Muscle (Diaphragm). Amer. J. med. Sci. 218, 275 (1949).
- Staub, H.—Günther, F.—Frölich, R., Veränderungen im Ionengehalt des Blutes unter Insulin. Klin. Wschr. 2, 2337 (1923).
- Staub, A.—Sinn, L.—Behrens, O. K., Purification and Crystallization of Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor (HGF). Science 117, 628 (1953).
- Staub, A.—Springs, V.—Stoll—E.—Elrick, H., Renal Action of Glucagon. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 94, 57 (1957).
- Stearns, G.—Knowlton, G. C., Nitrogen Metabolism of Diabetic Children. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 26, 181 (1928).
- Stetson, R. P.—Ohler, W. R., Hepatomegaly and Jaundice in Juvenile Diabetic. New Engl. J. Med. 217, 627 (1937).
- Stetten De, W. jun.—Boxer, G. E., Studies in Carbohydrate Metabolism Rate of Turn-over of Liver and Carcass Glycogen, Studied with Aid of Deuterium. J. biol. Chem. 155, 231 (1944a).
- Stetten, De. W. jun.—Boxer, G. E., Studies in Carbohydrate Metabolism; Metabolic Effects in Alloxan Diabetes. J. biol. Chem. 156, 271 (1944b).
- Stötter, G.—Schütte, E., Verlaufsformen des Diabetes nach langjährigen Erfahrungen einer Diabetikerfürsorge. Z. klin. Med. 135, 756 (1939).
- Straub, B., Biokémia (Биохимия). Medicina, Budapest 1958.
- Stunkard, A. J.—Italie, T. B., von—Reiss, B. B., Mechanism of Safety: Effect of Glucagon on Gastric Hunger Contractions in Man. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 89, 258 (1955).
- Sutherland, E. W.—De Duve, C., Origin and Distribution of the Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor of Pancreas. J. biol. Chem. 175, 663 (1948).
- Sutherland, E. W.—Cori, C. F., Effect of Hyperglycemic-Glycogenolytic Factor and Epinephrine on Liver Phosphorylase. J. Biol. Chem. 188, 531 (1951).
- Szego, C. M.—White, A., Influence of Growth Hormone on Fasting Metabolism. Endocrinology 44, 150 (1949).
- Sykowski, P., Diabetic Retrobulbar Neuritis. Amer. J. Ophthal. 32, 1589 (1949).
- Talbot, N. B., et al., Excretion of 11-Oxycorticosteroid — Like Substances by Normal and Abnormal Subjects. J. clin. Endocr. 7, 331 (1947).
- Tehver, J., Über die enterochromaffinen Zellen der Haussäugetiere. Z. anat. Forsch. 21, 462 (1930).
- Thorogood, E.—Zimmermann, B., Effects of Pancreatectomy on Glycosuria and Ketosis in Dogs Made Diabetic by Alloxan. Endocrinology 37, 191 (1945).
- Tipton, S. R., Respiration of Isolated Liver and Kidney Tissues from Adrenalectomized Rats. Amer. J. Physiol. 132, 74 (1941). — Abstr. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 45, 596 (1940).

- Tucker, H. F.—Eckstein, H. C., Effect of Supplementary Methionine and Cystine on the Production of Fatty Livers by Diet. *J. Biol. Chem.* 121, 479 (1937).
- Tuerkischer, E.—Wertheimer, E., Factors Influencing Deposition of Glycogen in Adipose Tissue of Rat. *J. Physiol.* 104, 361 (1946).
- Tuynman, P. E.—Wilhelm, S. K., Potassium Deficiency Associated with Diabetic Acidosis. *Ann. Intern. Med.* 29, 356 (1948).
- Urra, J. A.: *Ann. Intern. Med.* 3, 771 (1934). цит. Falta, W.—Högler, F., Die Zuckerkrankheit. 1953. 370.
- Veil, W. H.—Sturm, A., Beiträge zur Kenntnis des Jodstoffwechsels. I. Über die klinische Brauchbarkeit der Methoden des Jodnachweises in Körperflüssigkeiten und Geweben. II. Klinische Ergebnisse. *Dtsch. Arch. klin. Med.* 147, 166 (1925).
- Veil, H. W.—Sturm, A., Pathologie des Stammhirns und ihre vegetativen klinischen Bilder als Erkenntnis und Grundlage der Unfallbegutachtung innerer Krankheiten. Verl. G. Fischer, Jena 97, 186 (1942).
- Venning, E. H.—Browne, J. S. L., Excretion of Glycogenic Corticoids and of 17-Ketosteroids in Various Endocrine and other Disorders. *J. clin. Endocr.* 7, 79 (1947).
- Verzár, F., Die Funktion der Nebennierenrinde. Benno Schwabe et Co. Verl., Basel 1939.
- Verzár, F., Lehrbuch der inneren Sekretion. Verlag Ars Medici Lüdín. A. G., Liestal 1948.
- Verzár, F.—Kuthy, A., von, Die Erschöpfung der Insulinbildung durch Kohlehydratüberlastung. *Arch. ges. Physiol.* 225, 606 (1930).
- Vetter H., Über insulin-synergetische Wirkungen des Desoxycorticosteron. *Wien. Z. inn. Med.* 31, 361 (1950).
- Villee, C. A.—Hastings, A. B., Metabolism of C¹⁴ Labeled Glucose by Rat Diaphragm in vitro. *J. biol. Chem.* 179, 673 (1949).
- Vogt, M., Observations on Some Conditions Affecting Rate of Hormone Output by Suprarenal Cortex. *J. Physiol.* 103, 317 (1944).
- Vogt, M., Effect of Chronic Administration of Adrenaline on Suprarenal Cortex and Comparison of this Effect with that of Hexoestrol. *J. Physiol.* 104, 60 (1945).
- Volk, B. W.—Lazarus, S. S.—Goldner, M. G., Alpha Cell Damage and Blood Sugar Changes in Rabbits after Administration of Cobalt. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 82, 406 (1953).
- Volk, B. W.—Lazarus, S. S.—Goldner, M. G., Alpha Cells of Pancreas; Morphologic and Considerations; a Review. *A. M. A. Arch. Intern. M.* 92, 87 (1953).
- Wagner, R. (Boston)—White, P.—Bogan, I. K., Diabetic Dwarfism. *Amer. J. Dis. Child.* 63, 667 (1942).
- Wallace, St.—Englert, E.—Brown, H., Adrenocortical Function in Diabetic Acidosis. *Metabolism* 6, 107 (1957).
- Wallace, J.—Owen, J.—Lukens, F. D. W., Studies on Insulin Antagonism in Plasma. *Endocrinology* 60, 625 (1957).
- Warren, J., The Pathology of Diabetes Mellitus. Lea and Febiger, Philadelphia 1938.
- Waters, E. T.—Best, C. H., Pancreas as Organ of Internal Secretion. *J. amer. med. Ass.* 117, 852 (1941).
- Webster, B. H.—Hurt, J. E., The Concomitance of Diabetes Mellitus and Addison's Disease. *Diabetes* 6, 436 (1957).
- Weil, R.—Ross, S., Growth Hormone and Fat Metabolism. *Endocrinology* 45, 207 (1949).
- Weinroth, L. A.—Herzstein, J., Relation of Tobacco Smoking to Arteriosclerosis Obliterans in Diabetes Mellitus. *Amer. med. Ass.* 131, 205 (1946).
- Weisberg, H. F.—Caren, R.—Huddleston, B.—Levine, R., Effects of Hyperglycemic-Glycolytic Factor (HGF) Found in Insulin Preparations. *Amer. J. Physiol.* 159, 98 (1949).
- Weitzel, G.—Strecker, F. J.—Rosster, U.—Fretzdorff, A. M.—Buddecke, E., Zink und Insulin im Pankreas von Knochenfischen. *Hoppe-Seyl. Z. physiol. Chem.* 195, 83 (1953).
- Welsh, G. W.—Helney, E. D.—Williams, R. H.—Cox, R. W., Insulin J¹³¹ Metabolism in Man; Plasma Binding, Distribution and Degradation. *Amer. J. Med.* 21, 324 (1956).
- Whipple, A. O., Hyperinsulinism in Relation to Pancreatic Tumors. *Surgery* 16, 289 (1944).
- Whipple, A. O.—Frantz, V. K., Adenoma of Islet Cells with Hyperinsulinism. *Ann. Surg.* 101, 1299 (1935).
- Whipple, A. O.—Bauman, L., Observations on Pathologic Physiology of the Insular and External Secretory Functions of Human Pancreas. *Amer. J. med. Sci.* 201, 629 (1941).
- White, P., Diabetes in Youth. *New Engl. J. Med.* 224, 586 (1941).
- White, P.—Marble, A.—Bogan, I. K.—Smith, R. M., Enlargement of Liver in Diabetic Children. II. Effect of Raw Pancreas, Betaine Hydrochloride and Protamine Insulin. *Arch. Intern. Med.* 62, 751 (1938).
- White, P.—Hunt, H., Pregnancy Complicating Diabetes; Report of Clinical Results. *J. Clin. Endocrinol.* 3, 500 (1943).

- Wilder, R. M. — Foster, R. F. — Pemberton, J. De, Total Thyroidectomy in Diabetes Mellitus. Proc. Mayo Clin. 8, 720 (1933).
- Williams, R. H., Insulin Distribution and Degradation. Metabolism 5, 128 (1956).
- Williamson: цит. Falta, W. — Höglér, F., Die Zuckerkrankheit. 4. Aufl. 372. VEB Carl Marhold Verl., Halle (Saale) 1953.
- Wissler, R. W. — Findley, J. W. jun. — Frazier, L. E., Pancreatic Islet Hyperplasia in Rats Force Fed High Carbohydrate Diets. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 71, 308 (1949).
- Young, F. G., Permanent Experimental Diabetes Produced by Pituitary (Anterior Lobe) Injections. Lancet 2, 372 (1937).
- Young, F. G.: Recent Progr. Hormone Res. 8, 471 (1953).
- Zimmermann, H. J. — Parrish, A. E. — Alpert, L. K., Effect of Desoxycorticosterone Acetate on Insulin Sensitivity in Diabetes Mellitus. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 73, 81 (1950).

ЗАБОЛЕВАНИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ФИЗИОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кора и мозговой слой надпочечников представляют собой самостоятельные органы как в отношении своего процесса развития, так и в анатомическом и функциональном отношении. Мозговое вещество надпочечников, как часть симпатической нервной системы в онтогенетическом отношении, принимает участие в защите от жизненных опасностей, в т. н. реакциях «тревоги», в то время как «гормональный» корковый слой надпочечников получает важное задание при реакциях «адаптации».

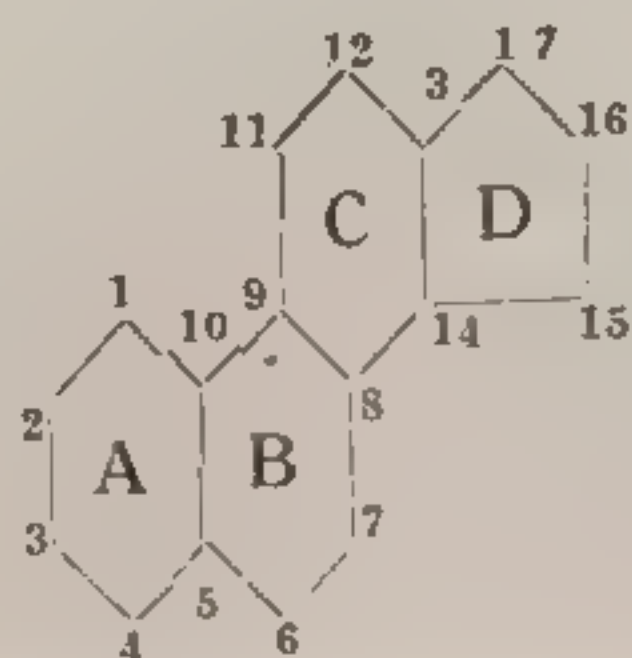
Из двух субстанций надпочечников жизненно важным органом следует считать корковый слой. Двухстороннее удаление мозгового слоя не приводит к смертельному исходу, с одной стороны, и с другой — введением адреналина нельзя поддержать жизнь животных после адреналэктомии. Наоборот, животные после адреналэктомии остаются в живых, если получают регулярно препараты экстрактов коры надпочечников.

ФИЗИОЛОГИЯ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Сущность работы коры надпочечников заключается в секреции гормонов, обеспечивающих нормальный ход процессов углеводного, жирового и белкового обменов, равновесие электролитов организма и нормальную половую функцию. Такими гормонами являются стероиды. Даже т. н. «аморфная фракция» не «аморфная» с тех пор, как Симпсону и сотрудникам (1952) удалось изолировать из этой фракции наиболее активную (в настоящее время) фракцию минералокортикоидов, т. н. альдостерон. Часть стероидов, изолированных из коркового слоя надпочечников, является действительно гормоном коры надпочечников, но известная часть является продуктом химической изоляции, вызванным нередко грубой работой при изоляции. Для эндокринолога-физиолога совсем не безразлично, существуют ли на самом деле в организме изолированные из коры надпочечников стероиды. Эндокринолог-клиницист в первую очередь интересуется тем, что изолированный дезоксикортикостерон спасает больных аддисоновой болезнью.

Гормоны коры надпочечников являются стероидами и как таковые представляют собой производные циклопентанопергидрофенантронов (норестрана) и находятся в тесной родственной связи с холестерином, желчными кислотами и многими биологически активными соединениями. Половые гормоны являются тоже стероидами. Этим объясняется, что во многих от-

ношениях имеется сходство между действиями половых гормонов и кортикостероидов. Отдельные кольца структуры норестрана обозначены буквами А—D, углеродные атомы обозначены арабскими цифрами.



циклопентанопергидрофенантрен (норестран)

В настоящее время известно, что биологическая активность связана с определенными атомными группами. Три углеродных атома играют основную роль в проявлении биологической активности стероидов коры надпочечников: 3-й, 11-й и 17-й. Все стероиды коры надпочечников, имеющие кетогруппу у 3-го С-атома и кетоловую боковую цепь у 17-го С-атома, являются биологически активными и они способны сохранять жизнь адреналэктомированным животным. Гидроксильная группа, располагающаяся у С-21 в конце боковой цепи, облегчает химические анализы, обладая восстановительной и образующей формальдегид способностями. Значение 11 С—атома состоит в том, что от него зависит, на что в основном действует стероид: на обмен электролитов или углеводов. Стероиды, имеющие простую кетонную группу у 17 С-атома, обладают андрогенным действием.

Стероидные гормоны коры надпочечников делятся на три большие группы: 1. т. н. собственные гормоны коры надпочечников (кортикоиды), 2. 17-кетостероиды андрогенного действия и 3. женские стероиды.

Различаются две группы кортикоидов: а) минералокортикоиды, действующие главным образом на минеральный обмен, и б) глюкокортикоиды, действующие в основном на углеводный обмен. Из коры надпочечников можно изолировать оба типа половых гормонов: эстрогенные стероиды и прогестерон. Прогестерон стоит очень близко к кортикоидам и возможно, что отчасти образуется из них.

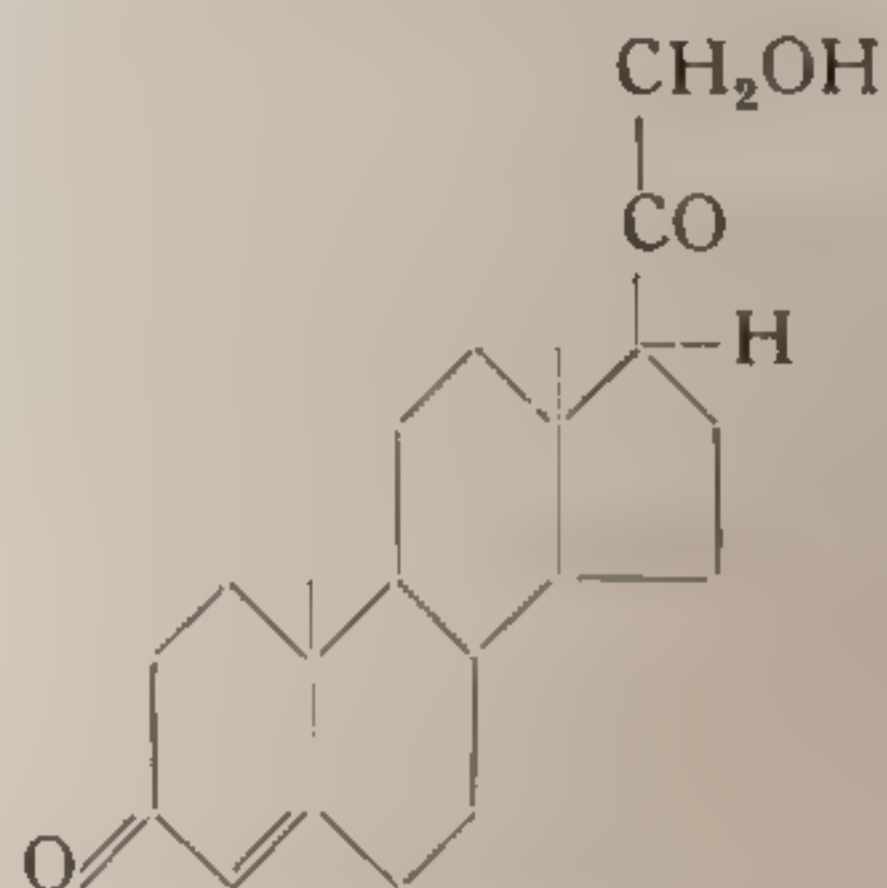
Подчеркиваем, что корковые стероиды, как и вообще стероиды, обладают комплексным действием. Минералокортикоиды действуют и на углеводный обмен, и глюкокортикоиды влияют на минеральный обмен так же, как канцерогенные углеводы являются до некоторой степени эстрогенами и эстрогены — канцерогенами. Разница не столько качественная, сколько количественная.

Собственные гормоны коры надпочечников. Эти гормоны химически характеризуются наличием кетонной группы у 3-го С-атома, одного ненасыщенного соединения между 4 и 5 С-атомами, кетоловой боковой цепи у 17 С-атома и гидроксильной группой у 21 С-атома на конце боковой цепи. Эти соединения содержат 21 С-атома, т. к. кроме С-атомов норестранового кольца имеются по одной метиловой группе у 10-го и 13-го С-атомов и два С-атома на боковой цепи.

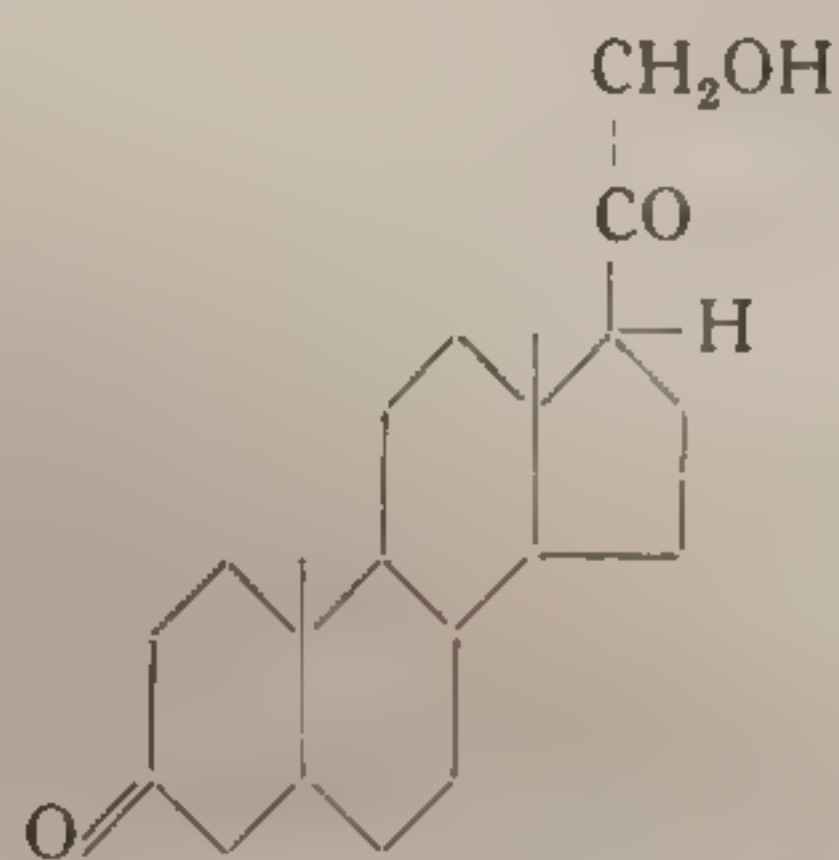
Незначительное изменение структуры кортикоидов может коренным образом изменить их биологическое действие. Те соединения, которые не

содержат кислорода у 11-го С-атома, т. е. так называемые 11-дезоксистероиды, действуют главным образом на минеральный обмен, в то время как соединения, имеющие кислород или гидроксильную группу у 11-го С-атома, т. е. 11-оксистероиды влияют главным образом на углеводный обмен.

Минералокортикоиды. По структурным особенностям различаются три группы этих соединений. 1. Первая группа характеризуется отсутствием кислорода у 11-го С-атома. Из коры надпочечников удалось изолировать два таких «дезоксид»-соединения. 11-дезоксикортикостерон (соединение Q по Рейхштейну; ДОК; Торн и сотр., 1938; Ферреби и сотр., 1939; Торн и сотр., 1940; Грольман и сотр., 1940; Мэк Кюллег и сотр., 1940; Свингле и сотр., 1941; Торн и сотр., 1942) и 11-дезоксид-17-гидроксикортикостерон (соединение S по Рейхштейну). 2. Аморфная фракция (Кюизенга и сотр., 1939). 3. Альдостерон или иначе электрокортин (Симпсон и сотр., 1952; Симпсон и сотр., 1953; Симпсон и сотр., 1954; Шулер и сотр., 1954).



11-дезоксикортикостерон
(соединение Q; ДОК), кортексон



11-дезоксид-17-гидроксикортикостерон
(соединение S)

Представители этих трех групп действуют главным образом на минеральный обмен. Эти соединения отличаются друг от друга только по силе действия; например аморфная фракция является более эффективной, чем т. н. ДОК. Недавно открытый альдостерон еще более эффективен.

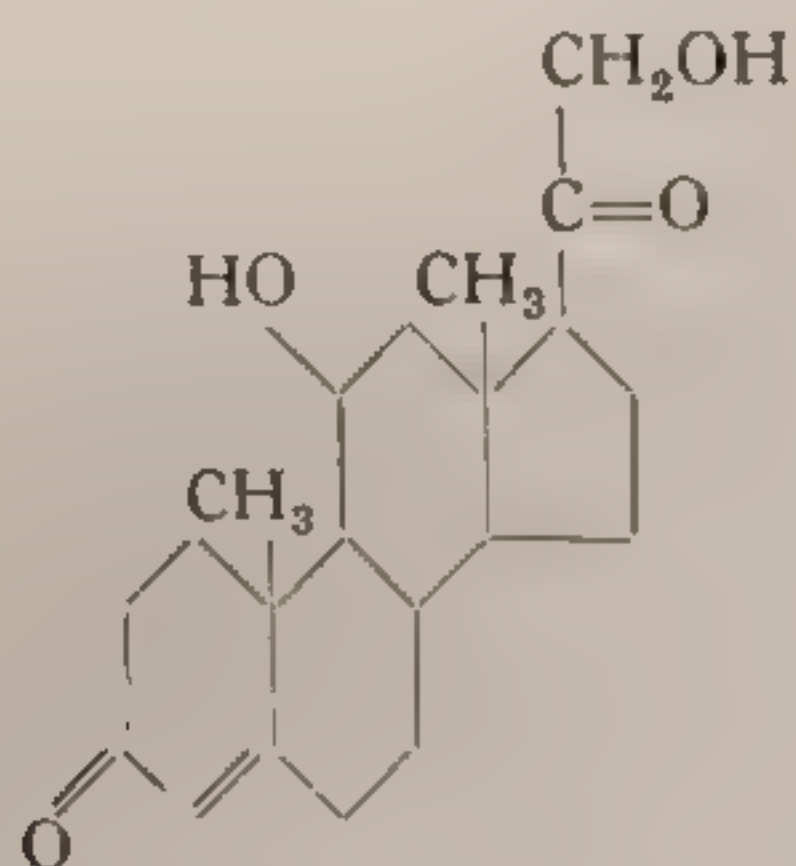
Действие минералокортикоидов на минеральный обмен осуществляется путем воздействия на почечные каналцы: под влиянием этих соединений усиливаются процессы обратного всасывания натрия и уменьшаются процессы реабсорбции калия. В результате этого уменьшается выделение натрия и усиливается выделение калия (Ферреби и сотр., 1941; Мёлиг и сотр., 1942). Все эти изменения проявляются в гипернатремии (Свингле и сотр., Кноултон и сотр., 1947) и гипокалемии. Минералокортикоиды действуют на минеральный обмен не только при участии почечных каналцев, но и вообще путем воздействия на проницаемость капилляров и серозных мембран.

Отдельные минералокортикоиды отличаются друг от друга по силе выраженности действия. Имеются, однако, существенные качественные изменения между ними, указывающие на то, что механизм действия не может быть одним и тем же для всех минералокортикоидов.

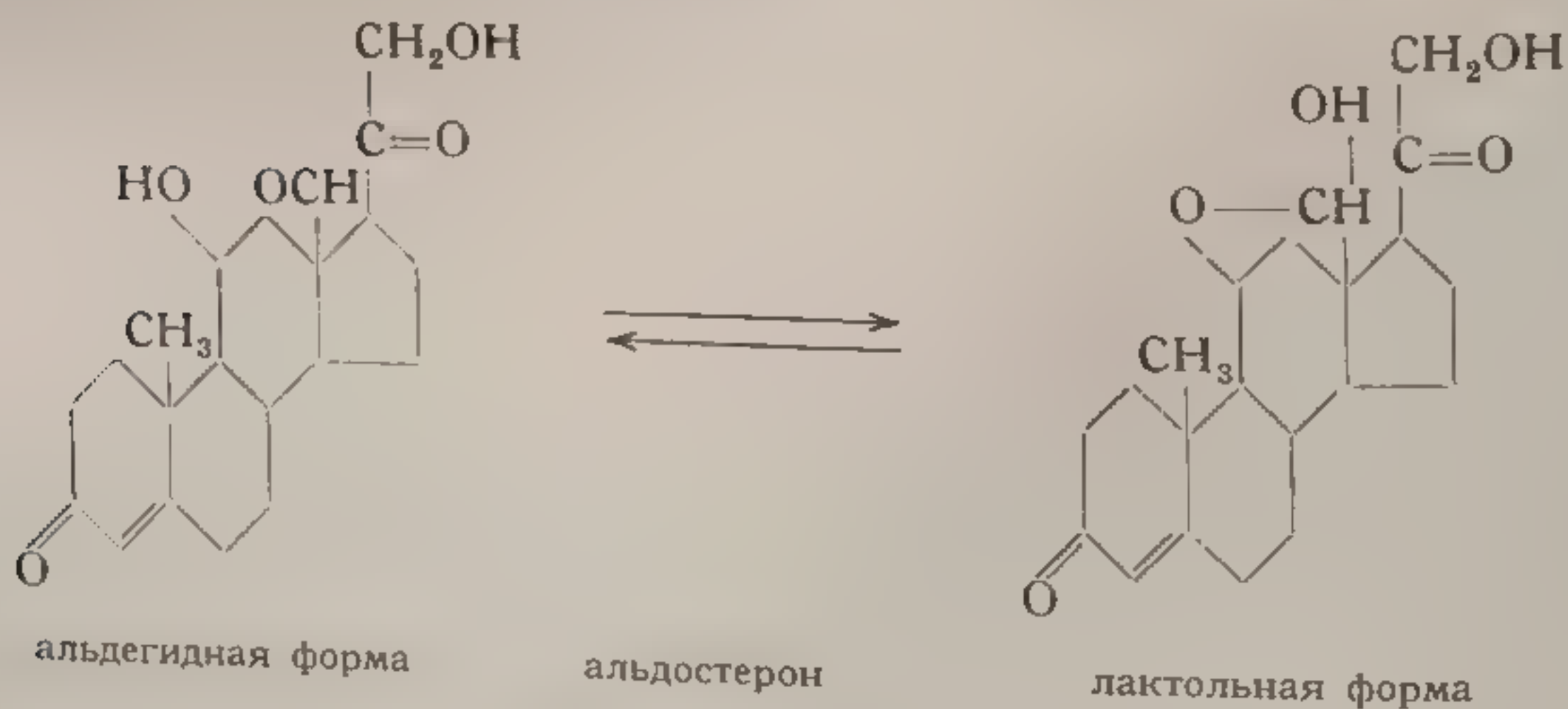
В то время как под влиянием дезоксикортикостерона может повышаться уровень сахара крови (Ванг и сотр., 1949), аморфная фракция, например, не оказывает никакого влияния на углеводный обмен. ДОК увеличивает содержание фосфатазы в костях тогда, когда аморфная фракция не оказы-

валяет подобного действия (Уильямс и сотр., 1941). ДОК тормозит расщепление жиров и усиливает процессы задержки воды в организме, тем самым вызывает прибавление в весе (Шиффер и сотр., 1947). Аморфная фракция также вызывает прибавление в весе, но другим путем, через усиление процессов роста организма (Кендалл, 1941). ДОК повышает кровяное давление особенно в случаях гипотонии. Кровяное давление повышается при этом отчасти в результате увеличения объема плазмы.

Альдостерон или иначе *электрокортин*, этот недавно открытый минералокортикоид, занимает особое положение среди прочих минералокортикоидов как по структуре, так и по своему биологическому действию (название соединения дано Симпсоном и Тайтом на основании сильного эффекта действия на электролиты). В то время как минералокортикоиды характеризуются наличием 11-дезоксигруппы, альдостерон, несмотря на его минералокортикоидное действие, ближе стоит к 11-оксистероидам глюкокортикоидного действия. Кроме этого, у 13-го С-атома он содержит вместо метильной группы альдегидную группу (ОН) (отсюда название альдостерона). Данное соединение очень близко к кортикостерону. Характерной особенностью альдостерона является то, что альдегидная группа может образовать лактольную группу с гидроксильной группой 11-го С-атома. Альдегидная и лактольная формы находятся в состоянии равновесия друг с другом в соединении альдостерона и, может быть, в организме тоже.

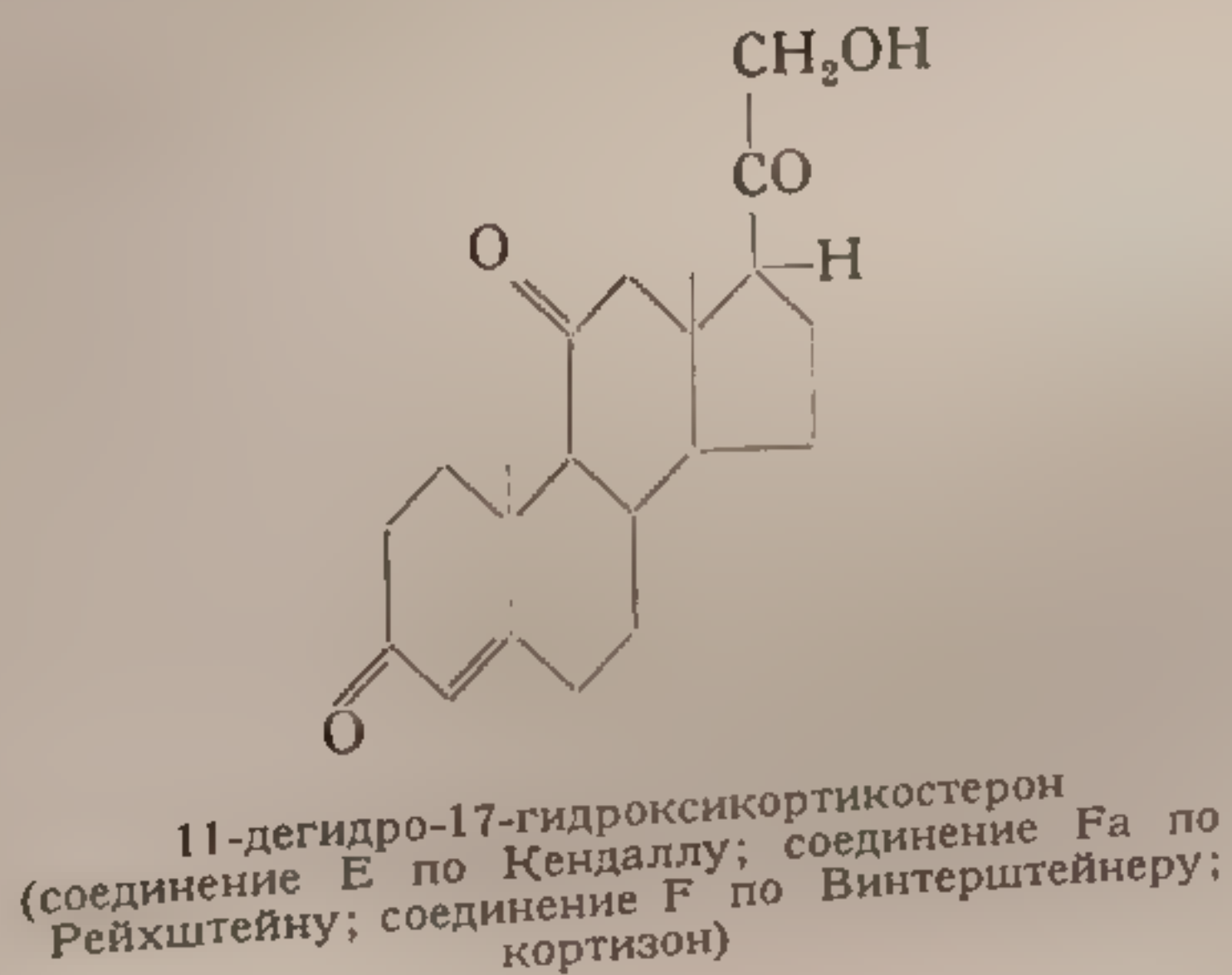
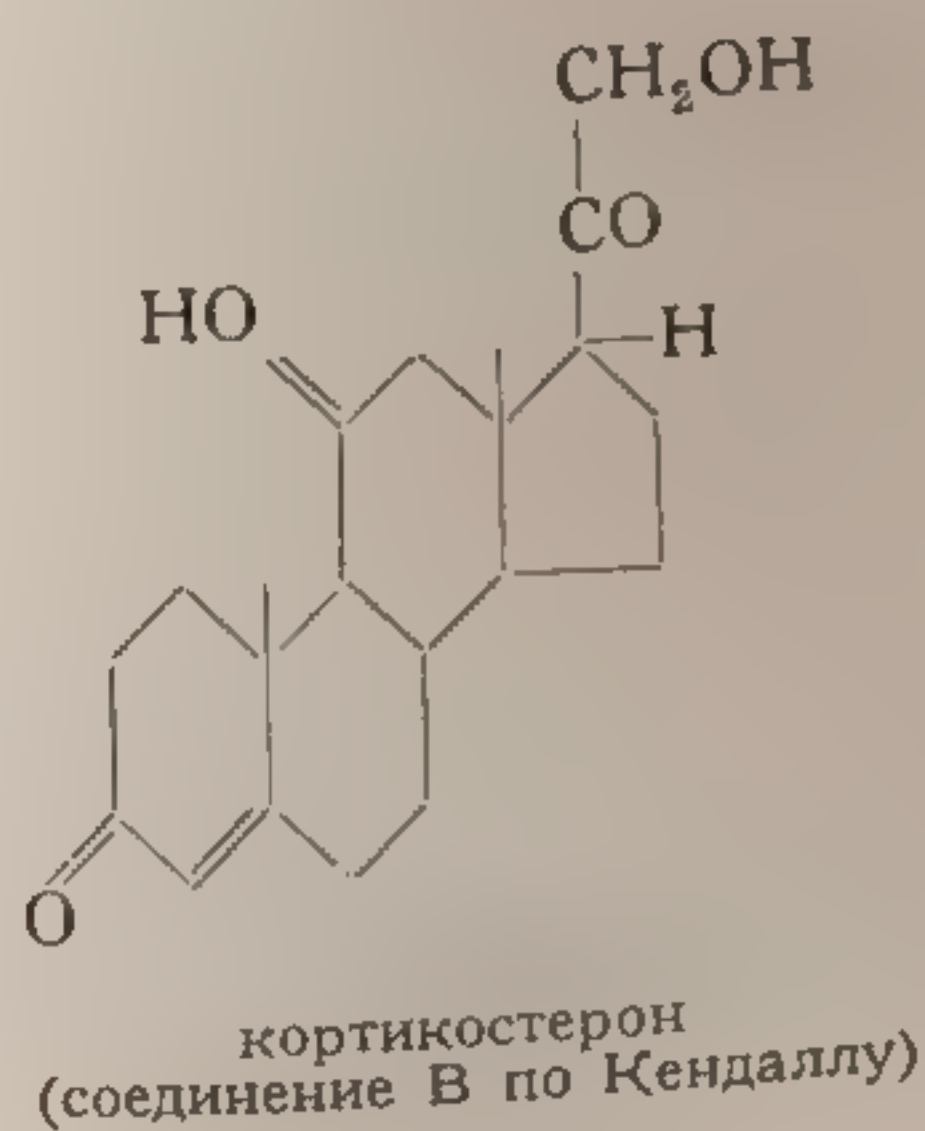


кортикостерон
(компонент В по Кендаллу, компонент Н по Рейхштейну)



Симпсон и сотрудники (1952) в своих опытах, проведенных на крысах, доказали, что альдостерон в 100 раз эффективнее, чем дезоксикортикостерон.

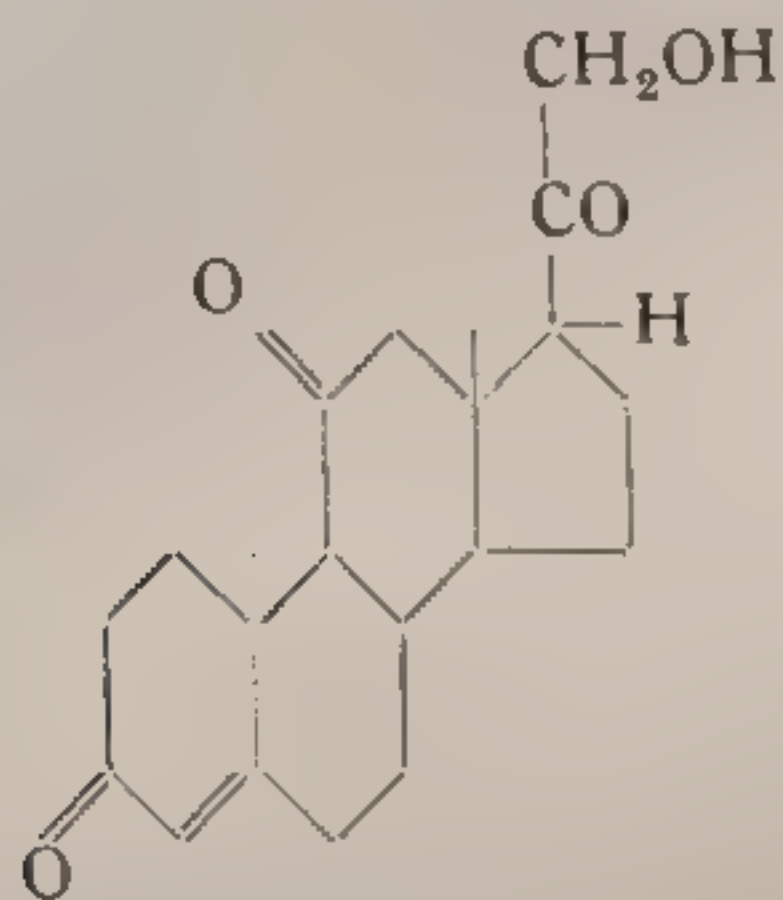
В других опытах Дезолль и сотрудники (1953) доказали, что альдостерон вызывает ретенцию натрия в 25 раз сильнее и усиливает выделение калия в 5 раз сильнее, чем дезоксикортикостерон. Одним из основных отличий между этими двумя минералокортикоидами является то, что альдостерон, в противоположность ДОК, не вызывает ретенцию мочи даже в больших дозах. Большая эффективность альдостерона подтверждается хотя бы тем, что для поддержания жизни адреналэктомированных собак достаточно $1/2$ — $2 \mu/\text{кг}$ веса тела альдостерона (Гросс и сотр., 1954). Определяя эффективность альдостерона в отношении углеводного обмена при помощи «пробы на отложение гликогена в печени», оказалось, что она составляет $1/3$ эффективности кортизона (Шулер и сотр., 1954). Сравнивая эффективность альдостерона при помощи его свойства вызывать эозинопению, определили, что она равна $1/4$ эффективности кортизона (Эверс, 1954). Результаты экспериментов, проведенных на людях, до некоторой степени расходятся с данными экспериментов на животных. Так, например, у больных аддисоновой болезнью можно получить умеренную задержку мочи, повышение уровня сахара крови без понижения числа эозинофилов при введении 400 у альдостерона (Пранти и сотр., 1954). С другой стороны, Кеквик и сотрудники (1954) отрицают влияния альдостерона на диурез больных аддисоновой болезнью. Брукс и сотрудники (1956) обнаружили у больного с отеками вещество, не идентичное с альдостероном и действующее как солевые гормоны (вильдегостерон). Данное вещество, вероятно, является продуктом обмена альдостерона. Здесь отметим гормон коры надпочечников, действующий на диурез натрия, открытый Неером и сотрудниками (1958). Этот гормон обнаруживается в моче больных адреногенитальным синдромом и в надпочечниках свиней. Данный гормон в значительной мере усиливает выделение натрия, но не оказывает никакого эффекта на диурез калия и выделение воды из организма. Выяснение патологической роли этого гормона, вероятно, приведет к ряду интересных открытий.



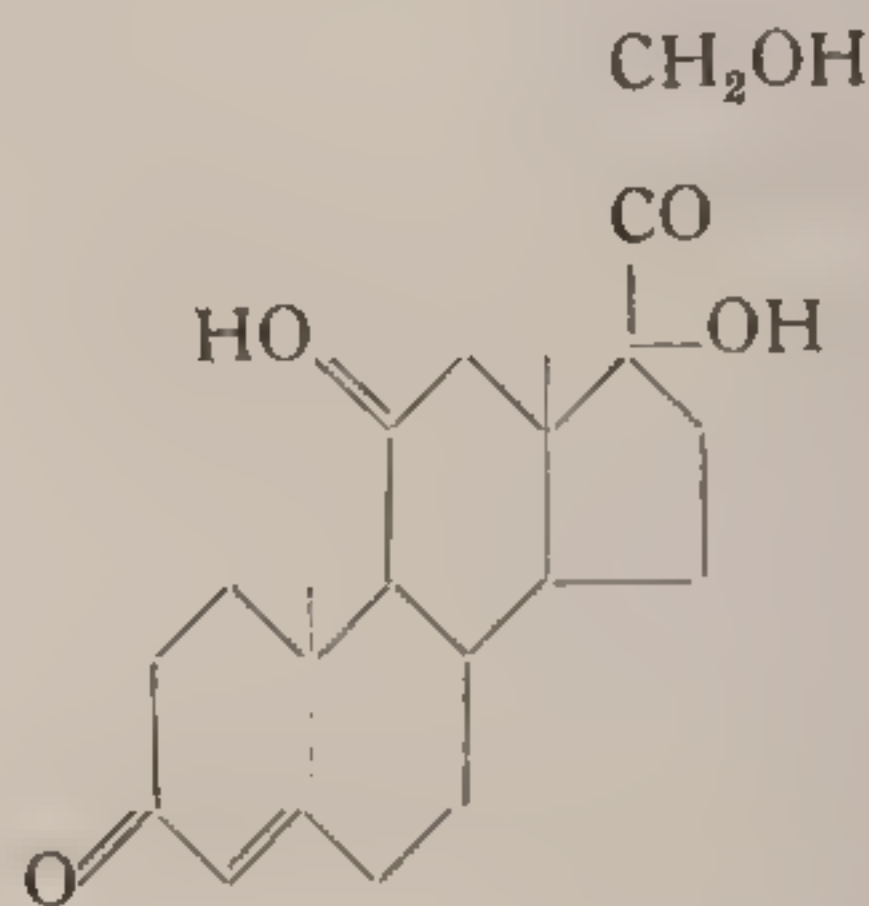
Глюкокортикоиды (сахарный гормон, гормон S). Химически эти гормоны характеризуются наличием кислородного атома у 11 С-атома в форме кето-группы ($\text{C}=\text{O}$) или гидроксильной группы ($\text{C}-\text{OH}$). У 17 С-атома может быть OH группа. Из коры надпочечников до сих пор удалось изоли-

ровать 4 глюкокортикоида. Попытки синтезировать их увенчались успехом в отношении некоторых гормонов. В эту группу входят следующие соединения: кортикостерон, 11-дегидро-17-гидрокортикостерон, 11-дегидрокортикостерон и 17-гидроксикортикостерон.

По всей вероятности, главным гормоном коры надпочечников является 17-гидрокортикостерон. Этот гормон удалось изолировать *in vivo* из крови надпочечниковой вены собак (Рейх и сотр., 1950) и из перфузата надпочечника крупного рогатого скота (Хехтер и сотр., 1951). До сих пор еще не доказано, является ли кортизон на самом деле настоящим гормоном коры надпочечников. По всей вероятности, он представляет собой один из продуктов превращения кортикостероидов. Соотношение гидрокортизона и кортикостерона у людей равняется 3 : 1 и под влиянием АКТГ изменяется на 4 : 1 (Петерсон, 1957). На основании исследований Фазекаша (1957) можно считать, что глюкокортикоиды отлагаются в головном мозгу. В кровообращении находится 2—10% гидрокортизона в соединении с альбуминами (Вестфал и сотр., 1956).



11-дегидрокортикостерон
(соединение А по Кендаллу)



17-гидроксикортикостерон (соединение F по Кендаллу; соединение M по Рейхштейну; гидрокортизон, кортизол)

Наши познания в отношении биосинтеза гормонов коры надпочечников расширились за последние годы. Отдельные стадии синтеза кортикоидов стали известными для нас. Исходя из данных монографии Штрауба (1958), синтез кортикоидов представляется нам следующим образом: кортикоиды образуются в организме из ацетатов или холестерина. Последний имеет большее значение, т. к. по-видимому АКТГ влияет на образование кортикоидов из холестерина. Из холестерина сперва образуется прегненолон, потом прогестерон. Из прогестерона путем гидроксирования образуется 17-оксипрогестерон или 21-оксипрогестерон (дезоксикортикостерон, ДОК). Гидрокортизон образуется из этих двух стероидов путем дальнейшего ферментатического гидроксирования. Альдостерон образуется из 21-оксипрогестерона.

Основное действие глюкокортикоидов направлено в сторону углеводного обмена. Они усиливают процессы образования сахара из белков (глюконеогенеза) и задерживают утилизацию сахара в тканях на периферии. Глюкокортикоиды проявляют катаболическое влияние на белковый обмен.

Глюкокортикоиды действуют и на обмен жиров. Концентрация липоидов крови повышается у человека под влиянием кортизона. Глюкокортикоиды сами по себе не вызывают ацетонурии, но усиливают выделение кетоновых

тел при сахарном диабете (Боленд и сотр., 1949) и у панкреатэктомированных животных. Уже говорилось о том, что действие различных кортикостероидов не ограничивается исключительно минеральным или углеводным обменом. 11-оксистероиды являются не только глюкокортикоидами, но они действуют также и на минеральный обмен. Действие во многом зависит от дозы введенного гормона и от того, получал или не получал больной раньше дезоксикортикостероиды. В остром опыте кортизон усиливает выделение поваренной соли и даже калия. Особенно часто наблюдается такое явление у лиц, получивших большие количества дезоксикортикостерона (Торн и сотр., 1949). Продолжительное применение кортизона сопровождается задержкой натрия в организме. Электролитное равновесие больных аддисоновой болезнью может поддерживаться применением кортизона. Для достижения такой цели необходимо продолжительно давать большие дозы кортизона. Задерживающий натрий в организме эффект кортизона составляет приблизительно 1/50 часть эффекта ДОКА.

Продолжительное применение кортизона может вызвать гипокалиемию по одному из двух возможных путей: 1. понижает обратное всасывание калия в почечных канальцах, 2. усиленное отложение гликогена в печени требует много калия и печеночные клетки извлекают калий из крови.

Под влиянием действия глюкокортикоидов наблюдается обратное развитие лимфоидной ткани (Гордон и сотр., 1949; Тобиан, 1949; Ингле, 1950). Макроскопически данное явление находит выражение в разрушении лимфоцитов, т. е. уменьшении их числа в крови. Одновременно с этим уменьшается число эозинофилов. Способность этих соединений вызывать эозинопению, по всей вероятности, связана с ОН-группой у 17 С-атома, т. к. кортикостерон и дегидрокортикостерон, не имеющие ОН-группы у 17 С-атома, не вызывают эозинопению. Кортизон стимулирует процессы миелопоеза в костном мозгу, в результате чего возникает нейтрофильный лейкоцитоз. Кортизон стимулирует и процессы эритропоеза, что отражается в ретикулоцитозе (Боленд и сотр., 1949). Кортизон задерживает фибробластное разрастание, необходимое для заживления ран.

11-оксистероиды действуют на воспалительные процессы с четырех сторон: 1. При разрушении лимфоидной ткани и самих лимфоцитов освобождается большое количество гамма-глобулина, играющего важную роль в иммунологических процессах организма. В результате этого увеличивается концентрация противотел сыворотки. 2. Понижается проницаемость клеточных мембран. О точном механизме этих процессов мы знаем очень мало. Несомненно, что кортизон противодействует гиалуронидазе, увеличивающей проницаемость клеточных мембран. Под влиянием кортизона уменьшаются не только периваскулярный выпот, но выход лейкоцитов и образование «воспалительного барьера». 3. Торможение разрастания фибробластов затрудняет заживление ран. 4. Кортизон тормозит некоторые реакции между определенными тканевыми антигенами и противотелами. Таким образом, он задерживает, например, у морских свинок возникновение туберкулиновой реакции и анафилактического шока. Возможно, что при таком влиянии роль отводится энзиматическим механизмам. Известно, например, что кортизон усиливает действие гистаминазы и понижает содержание гистамина в тканях.

Результатом вышеупомянутых реакций является то, что кортизон, этот наиболее подробно изученный представитель глюкокортикоидов, умень-

шает воспаление, вызванное бактериальными возбудителями или химическими агентами.

В отношении противовоспалительного действия кортизона литературные данные далеко не являются единогласными. Накапливаются данные, подтверждающие, что туберкулезные процессы обостряются под влиянием применения кортизона. Противотела, как известно, являются белками, и соединения типа кортизона способствуют расщеплению белков. В таком понимании можно согласиться с литературными данными, утверждающими, что кортизон разрушает противотела. По данным новейших исследований *Штарка* и сотрудников (1959), видимо, глюкокортикоиды играют важную роль в образовании трофических расстройств и анемии после перерезки нервов.

В результате воздействия глюкокортикоидов на углеводный обмен получается, что увеличивается содержание гликогена печени у голодающих адреналэктомированных крыс и мышей, и тем самым эти животные становятся более выносливыми в отношении различного рода стресса, холода и мышечного перенапряжения. На основании этих свойств глюкокортикоидов были разработаны различные методики биологического определения глюкокортикоидов (см. общую часть).

Большая часть 11-оксистероидов превращается в организме и выделяется в виде различных неактивных соединений. Только незначительная их часть (приблизительно 5—10%) выделяется в биологически активной форме. С помощью различных биологических проб определяются именно эти, т. н. кортикоиды мочи. Количество кортикоидов мочи выражается кортизонным эквивалентом (*Веннинг* и сотр., 1949). Суточное выделение соответствует 40—80 γ кортизонного эквивалента.

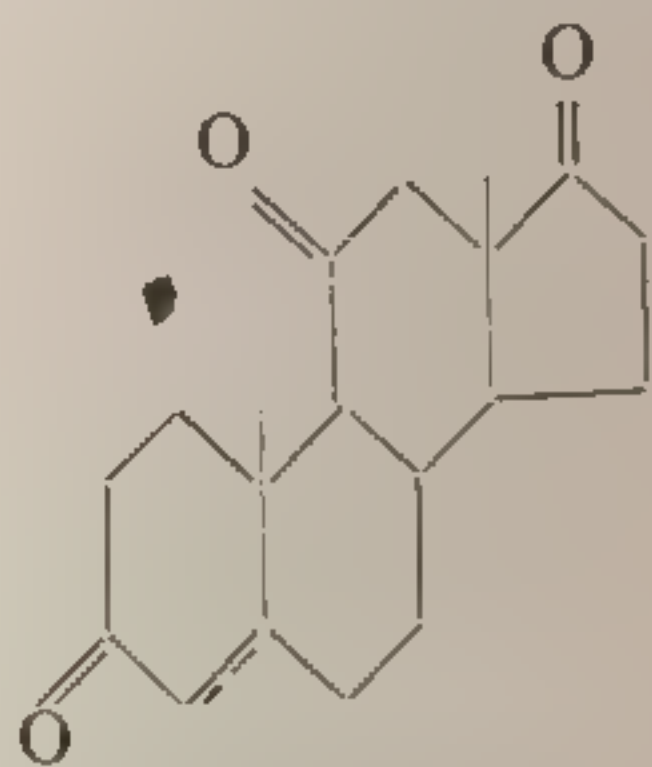
При патологических условиях в значительных количествах могут образоваться прегнандиол и прегнан в процессе обмена кортикоидов. Именно поэтому сила секреции прегнандиола отражает не только функцию желтого тела, но дает сведения относительно гиперфункции надпочечников у мужчин и женщин (у последних после менструации).

Открытие структуры кортикоидов позволило разработку химических методов количественного определения. Часть этих методов основывается на редуцирующих свойствах данных соединений (*Хёрд* и сотр., 1946а, б; *Тальбо* и сотр., 1945, 1951). Другая часть методов основывается на том, что боковая цепь окисляется при участии периодной кислоты в формальдегид (*Догедей* и сотр., 1948). Такие кортикоиды получили название формальдегидогенов. Еще и другой метод основывается на реакции *Портер—Силбера*: кортикоиды при помощи своих кетонных или алкогольных групп образуют в концентрированной серноокислой среде с фенилгидразином — подобно сахару — оазон (*Портер* и сотр., 1950; *Циммерманн*, 1955). Оазон дает цветную реакцию, с помощью которой можно количественно определить кортикоиды. Нормальные величины у мужчин равняются от 2,9 до 12,0 мг/24 часа и у женщин 1,1—8,6 мг/24 часа. В способе *Нелсона* и *Самуелса* (1952) по подобному принципу определяются кортикоиды крови. Нормальная величина равняется 3—17 $\gamma\%$. Кортикостероиды мочи могут быть определены еще и по следующему принципу: при воздействии бисульфата натрия они превращаются в 17-кетостероиды и определяются как таковые («кетогенные стероиды», *Норимберски* и сотрудники, 1953). Нормальное содержание у мужчин: от 8 до 25 мг в сутки, у женщин: от 5 до 15 мг в сутки.

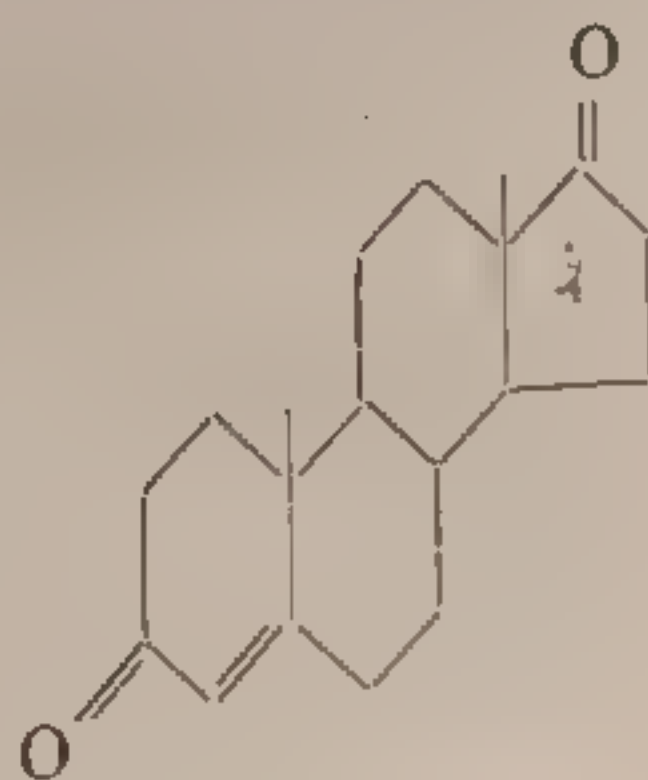
Изоляция гормонов коры надпочечников из биологических веществ и их определение производится в последнее время все чаще с помощью физико-химических методов определения и в первую очередь путем бумажной хроматографии (Заффарони и сотр., 1950; Буш, 1952; Печет, 1955). После экстракции и продвижения по бумаге, полосы кортикоидов хорошо окрашиваются тетразолиум-синим и хорошо освобождаются. При воздействии хлорида антимона и фосфорной кислоты на пятна получается характерная для отдельных кортикоидов флуоресценция при ультрафиолетовом облучении. Для определения содержания кортикоидов этих пятен в нашем распоряжении имеются способы количественного или полуколичественного анализа. Несмотря на постоянное усовершенствование этих методик, они являются еще весьма трудоемкими и применяются только в некоторых клиниках. Так как с помощью биологических проб определяются только биологически активные кортикоиды мочи и при помощи химических проб можно определить и активные в биологическом отношении и неактивные кортикоиды мочи, вполне естественно, что при таком анализе мочи получаются более высокие результаты. Величина результата определения увеличивается еще и потому, что в моче содержатся формальдегидогены не только кортикоидного происхождения. Данные в отношении выделения формальдегидогенов примерно совпадают: суточное выделение формальдегидогенов равняется в среднем от 300 до 800 γ . В противоположность этому, данные в отношении выделения редуцирующих стероидов сильно расходятся. Суточное выделение этих стероидов равняется 1—2 мг по методике Херда и сотрудников и 100—150 γ по методике Тальбо и сотрудников. В каждом литре мочи содержится в норме приблизительно 60 γ кортизона (Шнейдер, 1950).

Часть 17-кетостероидов, выделенных с мочой, является продуктом обмена «собственных гормонов» надпочечников. Разбор этого вопроса не входит в наши задачи. То обстоятельство, что после введения больших доз кортизона увеличивается общая концентрация 17-кетостероидов мочи (Тобиан, 1949), говорит о том, что происходит превращение корковых стероидов, при котором формы с большим числом С-атомов превращаются в формы с меньшим числом С-атомов.

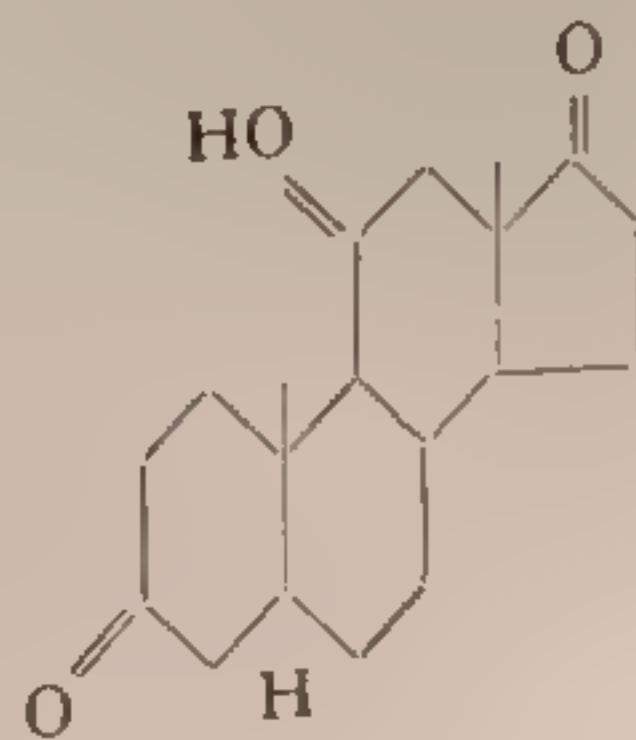
17-кетостероиды андрогенного действия. В своем составе они имеют 19 С-атомов (Месон и сотр., 1950). Все нейтральные 17-кетостероиды андрогенного действия образуются в женском организме в коре надпочечников. У мужчин 1/3 этих кетостероидов образуется в яичках. 17-кетостероиды коры надпочечников характеризуются наличием кислорода у 17 С-атома в кетовой связи и метильной группы у 10 и 13 С-атомов. Из коры надпочечников можно получить следующие 17-кетостероиды:



адреностерон

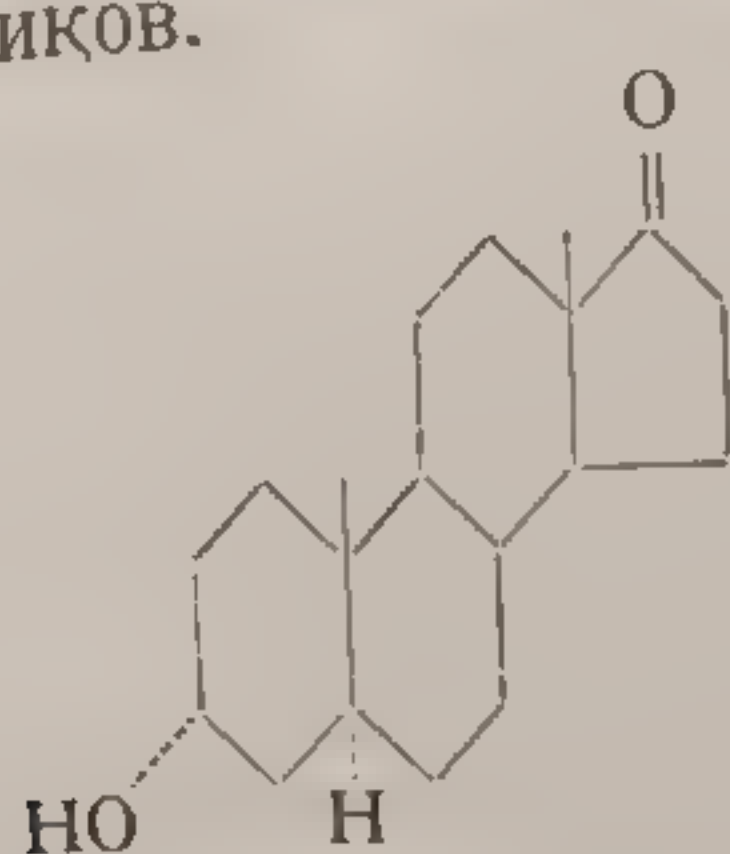


4-андростендион-3,17

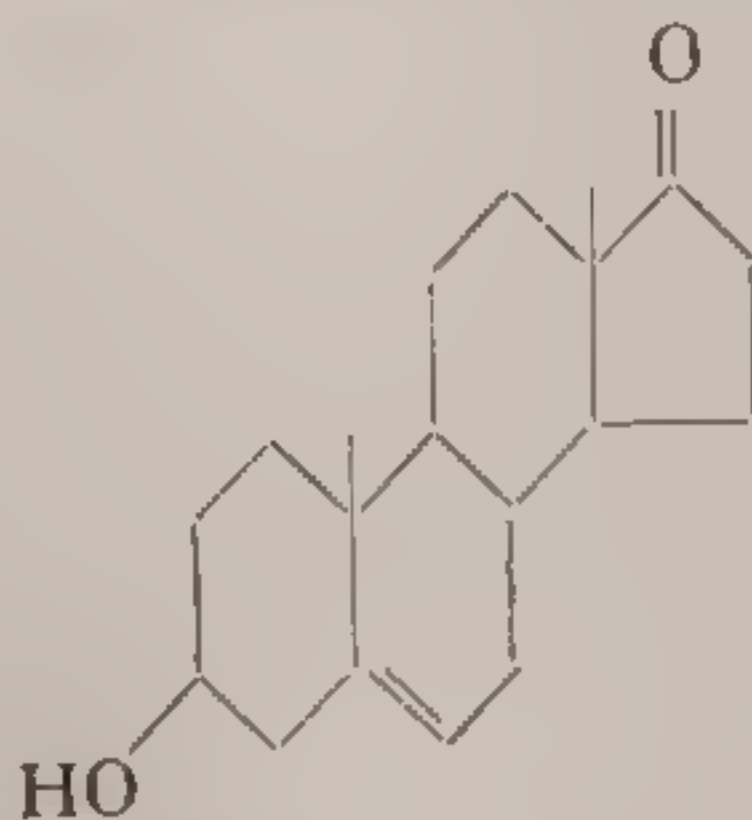


андростендиол-3(β)11-ОН-17

Из 17-кетостероидов мочи в наибольших количествах встречается андростерон. Дегидроизоандростероны получают значение с точки зрения диагностики потому, что их количество в моче увеличивается только в случае опухоли надпочечников.



андростерон



дегидроизоандростерон

Приведенные два соединения являются характерными представителями двух основных групп — α и β 17-кетостероидов. Группа OH располагается в молекуле андростерона в α положении и в молекуле дегидроизоандростерона принимает β положение. При β положении гидроксильная группа располагается по той же стороне молекулы, где имеется метильная группа; положение α означает противоположное расположение. Эти два соединения отличаются друг от друга еще тем, что андростерон является насыщенным и дегидроизоандростерон ненасыщенным кетостероидом.

Разделение этих двух типов кетостероидов производится при помощи осаждения дигитонином. При осаждении дигитонином ненасыщенные β -кетостероиды выпадают в осадок и насыщенные α -кетостероиды остаются в растворе. Ненасыщенные β -кетостероиды составляют всего приблизительно 10% общих нейтральных кетостероидов. Если процентное содержание ненасыщенных β -кетостероидов превышает 10%, то это говорит в пользу опухоли, точнее рака коры надпочечников. Возможно, что в случае опухоли коры надпочечников ненасыщенные β -кетостероиды не могут превращаться в андростероны.

Часть 17-кетостероидов, выделенных с мочой, находится в биологически активной форме (андрогены). Такими активными 17-кетостероидами являются андростерон, изоандростерон и дегидроизоандростерон. Другая часть 17-кетостероидов — не андрогены; таким является этиохоланолон. Все эти кетостероиды могут быть определены химическим путем, если освободить их путем гидролиза из соединения с сульфатом или глюкуроновой кислотой. Освобожденные таким путем 17-кетостероиды определяются колориметрическим способом по методике Циммермана (см. общую часть).

Половозрелые мужчины в норме выделяют за сутки от 8 до 20 мг, женщины от 5 до 15 мг кетостероидов. Выделение кетостероидов у женщин не зависит от менструального цикла. Выделение 17-кетостероидов понижается у людей старше 50 лет, это главным образом касается мужчин.

Значение андрогенных кетостероидов сводится, помимо вирилизующих свойств, к анаболическому действию на белковый обмен (N-гормон). Как таковые, они участвуют совместно с глюкокортикоидами, находясь с ними в состоянии равновесия, в поддержании гомеостаза организма.

При помощи метода хроматографии можно разделить отдельные фракции 17-кетостероидов. Этот способ является очень трудоемким и дорогим, поэтому не пригоден для диагностических целей (см. общую часть).

Кроме андрогенных стероидов, кора надпочечников вырабатывает еще фолликулоидные (эстрогены) и лютеоидные стероиды. Известно, что женщины продолжают выделять небольшие количества эстрогенных веществ даже после кастрации. Эти эстрогены образуются в коре надпочечников (Пашкис и Ракофф, 1950). Кора надпочечников гиперплазируется у крыс после удаления яичников. Такая кора надпочечников сецернирует эстрин. Эстрин мочи у мужчин происходит главным образом из коры надпочечников. В составе эстрогенов содержатся 18 С-атомов. Прогестерон, как стероид, имеющий в своем составе 21 С-атом, в химическом отношении стоит близко к кортикоидам.

Среди различных ионов, видимо, ионы йода оказывают определенное воздействие на секрецию глюкокортикоидов. Наши исследования указывают на то, что неорганический йод понижает секрецию кортикоидов у собак и у больных болезнью Кушинга. Под влиянием йода вес надпочечников у крыс не изменяется, но концентрация аскорбиновой кислоты уменьшается (по сравнению с контролем) на 30%. Не изменяется гипертрофия и понижение концентрации аскорбиновой кислоты под влиянием йода в оставшемся надпочечнике после удаления второго (Холло, Штарк и Ваги, 1958).

ФАКТОРЫ, РЕГУЛИРУЮЩИЕ ФУНКЦИЮ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Выработка глюкокортикоидов и андрогенов в коре надпочечников непосредственно регулируется аденокортикотропным гормоном передней доли гипофиза (Сейерс и сотр., 1948; Сейерс, 1950; Энгель, 1953; Генес, 1954). Уменьшается объем коры надпочечников после удаления гипофиза и одновременно с этим понижается содержание липоидов в zona fasciculata. Не все функции коры надпочечников понижаются в одинаковой степени после удаления гипофиза. Секреция глюкокортикоидов прекращается почти полностью и сильно понижается выработка 17-кетостероидов. Даже после однократного введения АКТГ немедленно понижается содержание холестерина в коре надпочечников и оно возвращается к исходной величине только через 12 часов. Содержание же холестерина коры надпочечников не изменяется и после повторных инъекций АКТГ. Весьма вероятно, что уже после первой инъекции АКТГ все запасы холестерина используются корой надпочечников для выработки кортикоидов. Имеются новые данные, утверждающие, что организм может образовать стероидные гормоны из ацетатов и при этом холестерин не обязательно образуется как промежуточный продукт синтеза (Джекобсен и сотр., 1951). Концентрация аскорбиновой кислоты в коре надпочечников понижается после введения АКТГ. Данное влияние наступает и прекращается быстрее, чем действие, оказанное на холестерин (Лонг, 1947).

Секреция аденокортикотропного гормона регулируется гипоталамусом. Некоторые авторы наблюдали полное прекращение секреции кортикотропного гормона после повреждения гипоталамуса. Другим исследователям удалось получить из гипоталамуса вещество, влияющее — подобно АКТГ — на функцию коры надпочечников.

Долго не увенчивались успехом попытки обнаружить наличие нервов, иннервирующих кору надпочечников (Генес, 1954). Действие центральной

нервной системы направляется на кору надпочечников, по всей вероятности по следующим трем путям: 1. по непосредственному нервному пути, 2. через кору головного мозга, гипоталамус, переднюю долю гипофиза, т. е. АКТГ, играющий роль химического медиатора и 3. через мозговой слой надпочечников, т. е. при участии адреналина. Гипоталамус, как уже было сказано, действует на мозговой слой надпочечников непосредственно нервным путем. Адреналин вызывает эозинопению не только через систему АКТГ—кортизон. Экспериментальные данные доказывают, что адреналин вызывает эозинопению даже после прекращения нервных и сосудистых связей между гипофизом и гипоталамусом. При помощи формалина можно получить эозинопению у собак после симпатэктомии. Вейс и сотрудники (1953) проводили успешные эксперименты для изучения условного рефлекса в связи с работой коры надпочечников. Последние исследования Штарка (1957) подтвердили наличие корковых импульсов (условных рефлексов), влияющих на работу надпочечников и усиливающих ее.

Кажется, что секреция минералокортикоидов (в первую очередь альдостерона) зависит от продукции АКТГ только в незначительной степени. Секреция альдостерона у людей и животных при экспериментальных условиях понижается после удаления гипофиза лишь незначительно. Торможение работы гипофиза применением кортикоидов незначительно изменяет секрецию альдостерона (Веннинг и сотр., 1956; Фаррел и сотр., 1956).

В свете наших сегодняшних представлений мы считаем, что секреция минералокортикоидов зависит в первую очередь от уровня электролитов (соотношения натрия/калия) крови в организме (Хартрофф и сотр., 1957; Эйзенштейн и сотр., 1956; МэкЛин и сотр., 1957). Отнятие или усиленное выделение натрия вызывает секрецию альдостерона, в результате чего электролитное равновесие организма нормализуется. Внеклеточное пространство тоже влияет на секрецию альдостерона (Муллер и сотр., Гёмёри и сотр., 1956, 1960). Под влиянием воздействия АКТГ увеличивается объем внеклеточного пространства, что сопровождается торможением выработки альдостерона. Такое обстоятельство может затушевывать мобилизующее минералокортикоиды действие АКТГ.

Имеются данные, утверждающие, что соматотропный гормон оказывает якобы стимулирующее действие на секрецию альдостерона (Бек и сотр., 1957). В опытах *in vitro* не удалось доказать подобного влияния соматотропного гормона (Розенфельд и сотр., 1956).

За последнее время в литературе появились данные, говорящие о регуляторном влиянии промежуточного мозга на секрецию альдостерона (Рауш-кольб и сотр., 1956; Нюман, 1958). Новейшие исследования доказывают альдостеронотропный эффект экстрактов шишковидного тела (Фаррел, 1959; Ковач и сотр., 1960).

ДЕЙСТВИЕ АДРЕНАЛЭКТОМИИ

Если нам знакомы все действия стероидов коры надпочечников, то легко можно понять механизм тех признаков, которые возникают в организме после удаления коркового слоя надпочечников. В случае недостатка минералокортикоидов усиливается выделение натрия и хлора из организма и

усиливается диурез. В результате повышается концентрация натрия и хлора сыворотки, уменьшается объем крови (Свингле и сотр., 1938) и понижается кровяное давление. Все эти изменения влекут за собой сокращение объема клубочковой фильтрации и ухудшение почечной функции. Одновременно с гипонатриемией наблюдается гиперкалиемия (Лёб, 1942). Повышаются уровни кальция, магния и фосфора сыворотки (Рогофф и сотр., 1928). Понижается уровень бикарбонатов сыворотки. Уменьшается способность сыворотки связывать CO_2 . Нарушение почечной функции приводит к повышению уровня остаточного азота крови, уремии и, в конечном итоге, анурии (Хартман и сотр., 1942; Гаунт, 1944). Усиление проницаемости капилляров связано с нарушением электролитного обмена, в результате чего клетки отнимают много воды из межклеточного пространства.

Сгущение крови сопровождается увеличением числа эритроцитов и концентрации гемоглобина.

В силу недостатка глюкокортикоидов в организме понижается уровень сахара крови. Ткани используют сахар в качестве энергетического материала и теряют способность образовывать белки и жиры из углеводов. Гликоген не отлагается в печени. Уровень сахара крови понижается еще потому, что в результате недостатка минералокортикоидов плохо всасывается сахар в кишечнике (Рассел, 1940, 1943). Влияние недостатка глюкокортикоидов во многом зависит от степени упитанности подопытных животных (Поргес, 1909; Лонг и сотр., 1940).

Отмечается повышенная чувствительность животных к инфекциям, действиям токсинов и различных лекарственных препаратов. У больного аддисоновой болезнью неоднократно наблюдали приступы судорог по всему телу от обычных терапевтических доз нитрата стрихнина.

Выделение 17-кетостероидов резко понижается после адреналэктомии. Мужчины после кастрирования и адреналэктомии еще долго выделяют приблизительно 2 мг 17-кетостероидов в сутки (Хаггинс и сотр., 1945).

Нарушение водно-солевого обмена, с одной, и углеводного обмена, с другой стороны, вызывают целый ряд симптомов, одинаково характеризующих животных после адреналэктомии и больных с недостаточностью коры надпочечников. Наиболее важным среди этих симптомов следует считать выраженную адинамию. В механизме возникновения адинамии принимают участие как изменение электролитного состава мышц, так и недостаток энергетического материала, нужного для работы мышц, в результате пониженной выработки минералокортикоидов и глюкокортикоидов. Животные теряют аппетит, страдают от рвоты и кровавых поносов, отмечается выраженное беспокойство, мышечные судороги и конвульсии по всему телу. Понижаются основной обмен, температура тела, и животные погибают в коматозном состоянии.

ДЕЙСТВИЕ ПЕРЕДОЗИРОВКИ (УСИЛЕННОЙ ВЫРАБОТКИ) ГОРМОНА КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Действие экстрактов коры надпочечников или опухолей, проявляющих признаки гормональной гиперфункции, сопровождается возникновением такой клинической картины, где имеются разные признаки от действия различных кортикостероидов. В клинике стараются дифференцировать случаи

гиперкортикализма, связанные главным образом с гиперпродукцией глюкокортикоидов, от случаев гиперкортикализма на почве гиперпродукции в первую очередь андрогенных кетостероидов. Четко отграничить эти состояния друг от друга вряд ли удастся.

При лечебном применении некоторых корковых стероидов можно наблюдать более или менее «чистые» гипергормональные симптомы. Необходимо учесть эти признаки, так как передозировка любого из этих гормонов может стать причиной серьезных опасностей для организма.

Передозировка дезоксикортикостерона, если животные одновременно получают еще много соли, приводит к задержке воды и поваренной соли в организме, образованию отеков, увеличению объема плазмы крови, повышению кровяного давления и тяжелым сосудистым изменениям. Если животным после удаления одной почки дать большие дозы ДОКА и поваренной соли, то в оставшейся почке возникает нефросклероз и в других органах изменения, напоминающие картину узловатого периартериита. В эксперименте на животных *Селье* и сотрудник (1943) получили гиалиновый миокардит после применения ДОКА и поваренной соли. Им же удалось получить некроз миокарда при помощи комбинации различных глюкокортикоидов и солей натрия (*Селье* и сотр., 1958). Под влиянием дачи ДОКА и большого количества поваренной соли у собак наблюдается интересная картина: собаки начинают выделять много мочи с очень низким удельным весом, как при несахарном диабете. Принимая это во внимание, можно сказать, что ДОКА специфически тормозит процессы обратного всасывания воды в почечных канальцах, т. е. является антагонистом адиуретина. Так как ДОКА всегда вызывает задержку натрия, что в свою очередь сопровождается задержкой воды в организме, нередко затухает диуретическое действие ДОКА. Действие коры надпочечников на процессы водно-солевого обмена используется в различных диагностических пробах заболеваний надпочечников. Такими диагностическими пробами являются проба *Катлер—Робинсон—Уильдера* (1938, *Леви* и сотр., 1946), проба с отнятием солей, проба на толерантность калия (*Трушковски* и сотр., 1937) и определение содержания электролитов сыворотки.

Передозировка или гиперпродукция глюкокортикоидов влечет за собой усиленный распад белков, отрицательный азотистый баланс, глюконеогенез и пониженную утилизацию углеводов. В результате всех этих изменений возникает резистентный к инсулину стероидный сахарный диабет. Стероидный диабет, как и гипofизарный, в конечном итоге превращается в панкреатогенный диабет на почве истощения усиленно работающего островкового аппарата. Гиперпродукция глюкокортикоидов, подобно передозировке кортизона, сопровождается образованием атрофических полосок на коже и остеопоротическими изменениями. Чрезмерно большие дозы кортизона, в противоположность маленьким его дозам, вызывают отложение жиров. Мы уже говорили о том, что глюкокортикоиды тоже обладают действием, задерживающим натрий в организме. Такое действие глюкокортикоидов может проявляться в образовании отеков под влиянием длительного применения кортизона. Одновременно с этим возникает гипокалиемия в сопровождении характерных изменений электрокардиограммы.

Способы, основанные на действии глюкокортикоидов: сахарные кривые с однократной или двукратной нагрузкой декстрозы, изучение чувствительности к инсулину и витамину B₁, определение уровня сахара натощак, раз-

личные вариации пробы Торна (с кортизоном, адреналином или АКТГ) и непосредственное определение оксистероидов мочи при помощи биологических и химических методов.

Усиленное образование нейтральных 17-кетостероидов при опухолях коры надпочечников сопровождается у женщин вирилизацией, т. е. гирсутизмом, облысением по мужскому типу и аменореей. Гиперфункция коры надпочечников в результате ракового поражения часто вызывает гиперпродукцию эстрогенов. Поэтому можно обнаружить признаки феминизации у мужчин в случае злокачественных опухолей коры надпочечников.

Усиленная секреция андрогенных кетостероидов отражается на количестве нейтральных 17-кетостероидов мочи, поэтому их определение отражает, со своей стороны, секрецию андрогенных кетостероидов.

Штарк и сотрудники в своих работах 1957 и 1959 годов обратили внимание на до того еще неизвестное последствие гиперфункции надпочечников. Они доказали, что в моче у больных гиперфункцией коры надпочечников обнаруживается большое количество (120—400 мг в сутки) бензоэ-кислоты. По нашим неопубликованным исследованиям (*Холло* и *Штарк*, 1958), в этом случае речь идет о каком-то специфическом явлении, т. к. несколько повышенное выделение бензоэ-кислоты по сравнению с нормой (8—10 мг за 24 часа) наблюдается только у некоторых больных почечными заболеваниями (*Фельди* и сотр., 1959). Мы не обнаружили параллелизма между выделением бензоэ-кислоты и прочими клиническими или лабораторными симптомами (*Холло*, *Штарк*, 1958). Данное явление наблюдается при всех формах гиперфункции коры надпочечников, и выделенное количество бензоэ-кислоты идет параллельно с тяжестью клинической картины.

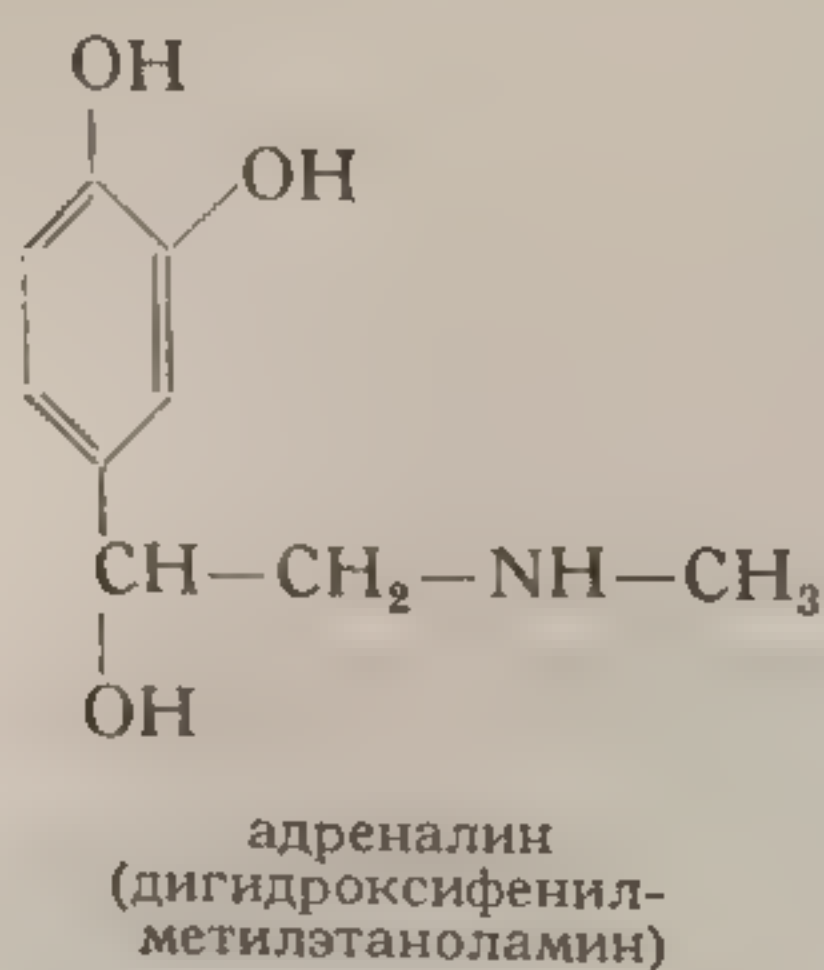
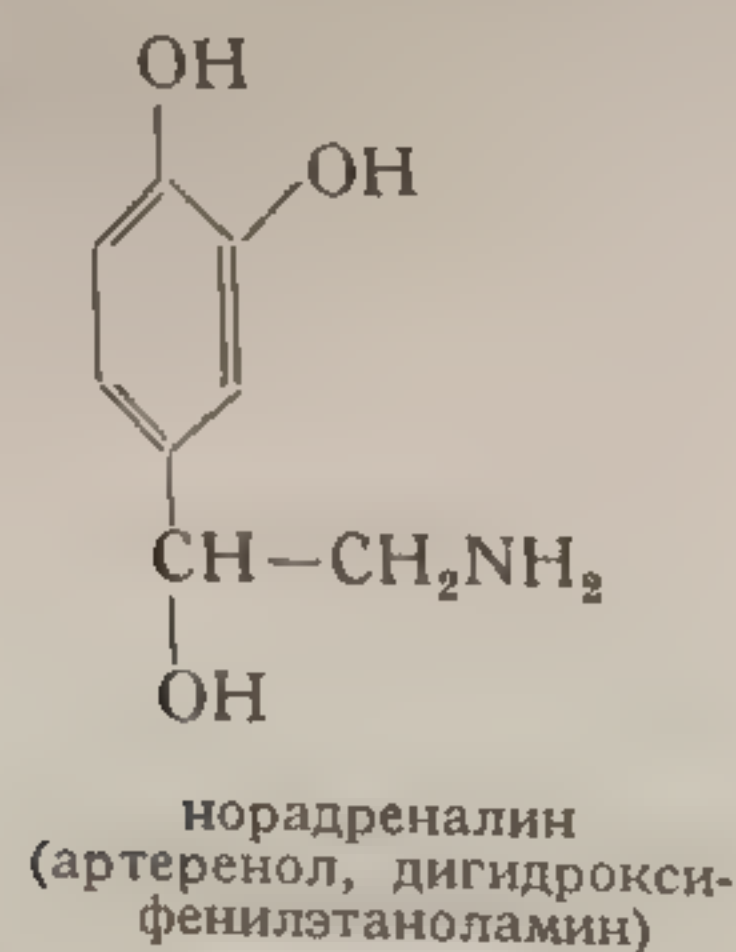
Стероиды коры надпочечников — как стероиды вообще — действуют и на центральную нервную систему (*Гордан* и сотр., 1951). *Селье* (1941) доказал в эксперименте на животных, что некоторые стероиды обладают болеутоляющим эффектом. Многочисленные экспериментальные данные подтверждают, что стероиды задерживают дыхание мозговой ткани *in vitro* при наличии глюкозы. Данное задерживающее действие идет параллельно с болеутоляющим эффектом этих стероидов (*Селье*, 1942). Среди стероидов наиболее эффективным является ДОК (*Хаяно* и сотр., 1950). *Типтон* (1939) доказал в отношении экстракта коры надпочечников и кристаллического кортикостерона, что они тормозят потребление кислорода в мозговой ткани крыс. Опыты, проведенные на мозге животных *in vitro*, не позволяют сделать никаких выводов в отношении мозга человека. Имеются данные, доказывающие, что стероиды оказывают влияние на головной мозг человека *in vivo* в нескольких отношениях. Внутримышечное введение 11-гидроксиандростерона вызывает у человека анестезию (*Торн* и сотрудники, 1949а). Прегненолон повышает порог психомоторной утомляемости у человека (*Пинкус* и сотр., 1945). Некоторые стероиды вызывают чувство эйфории, хорошее самочувствие, в то время как другие стероиды причиняют депрессию и приступы судорог (*Левин* и сотр., 1949; *Клейн* и сотр., 1950; *Шпрагю* и сотр., 1950; *Дорфман* и сотр., 1951). В последние годы были найдены изменения на электроэнцефалограмме при гиперплазиях коры надпочечников в результате гиперпродукции корковых стероидов (*Барттер* и сотр., 1951). Замедленные волны продукции корковых стероидов (*Форшем* и сотр., 1949), которые исчезают после введения экстрактов коры надпочечников и кортизона, обнаруживаются при аддисоновой болезни. ДОКА оказывает противосудорожное действие

при эпилепсии (МэжКерри и сотр., 1942, Эрд и сотр., 1951). Внутривенное введение 50 мг водорастворимого дезоксикортикостерон-глюкозида (ДОГ) может нормализовать ЭЭГ у больных эпилепсией, но патологические изменения ЭЭГ возобновляются через 10 минут. Кларк и сотрудники опубликовали 10 случаев, из которых отмечались умеренные психические расстройства в 4 и тяжелые изменения в 6 случаях во время применения АКТГ с лечебной целью. Гипомания, скачка идей и различные нарушения, включая случаи параноидного психоза, могут наблюдаться вместе с нарушениями умственной способности при применении АКТГ.

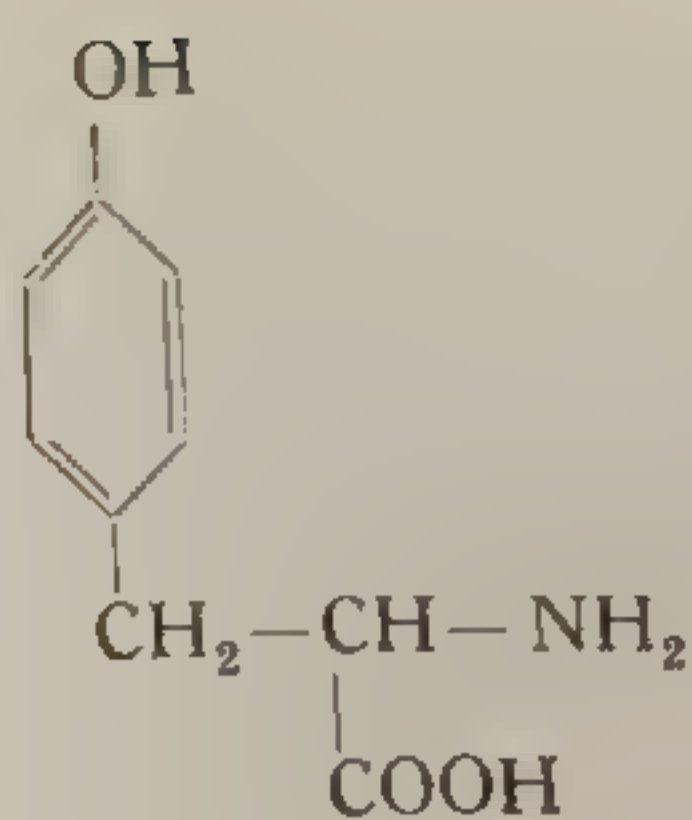
Влияние коры надпочечников на условные рефлексы было изучено в работах Гзззяна (1949, 1950). Он нашел, что условные рефлексы угасают у собак после удаления коры надпочечников. По более новым исследованиям Штарка (1957), деятельность коры надпочечников усиливается под влиянием условных рефлексов и корковых возбуждений.

ФИЗИОЛОГИЯ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

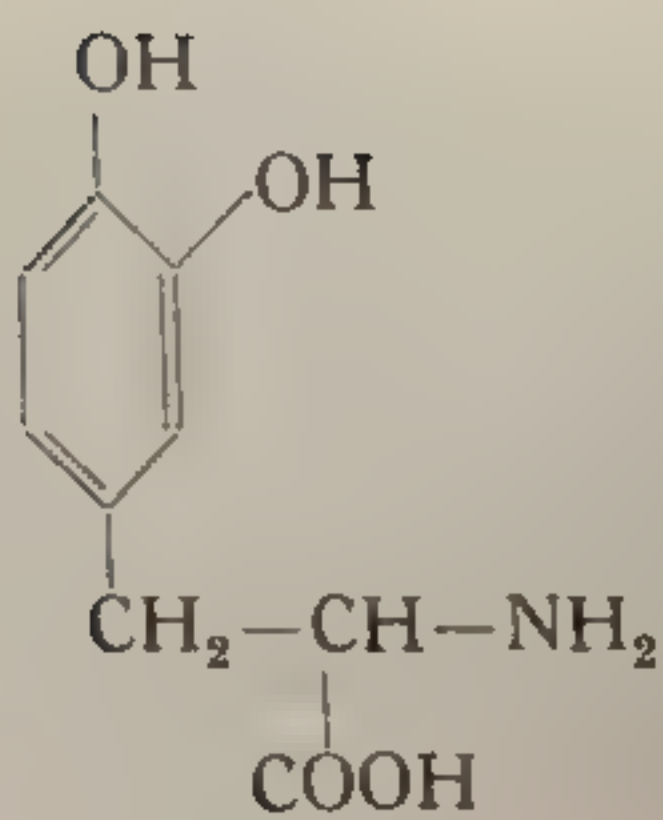
Изучение деятельности мозгового слоя надпочечников было начато раньше, чем изучение работы коры надпочечников. Гормон мозгового слоя надпочечников, *адреналин* (или *эпинефрин*) был первым гормоном, изолированным в кристаллическом виде, и вскоре удалось синтезировать этот гормон (Такамине, 1901, 1902; Алдрих, 1901). Позже удалось изолировать еще один гормон мозгового слоя надпочечников из адренергических постганглионарных нервов крупного рогатого скота (Бак и сотр., 1947), далее, из экстрактов мозгового слоя надпочечников и из феохромоцитом (Гольденберг и сотр., 1949; Холтон, 1949). Данное соединение получило название *норадреналина* или *артеренола*. Норадреналин, 1-гидрокси-1—[3',4']-дигидрокси-фенил-2-аминоэтан, является производным дигидроксифенилаланина, т. е. тирозина. Возможно, что норадреналин является предшественником адреналина; адреналин образуется из норадреналина путем метилирования.



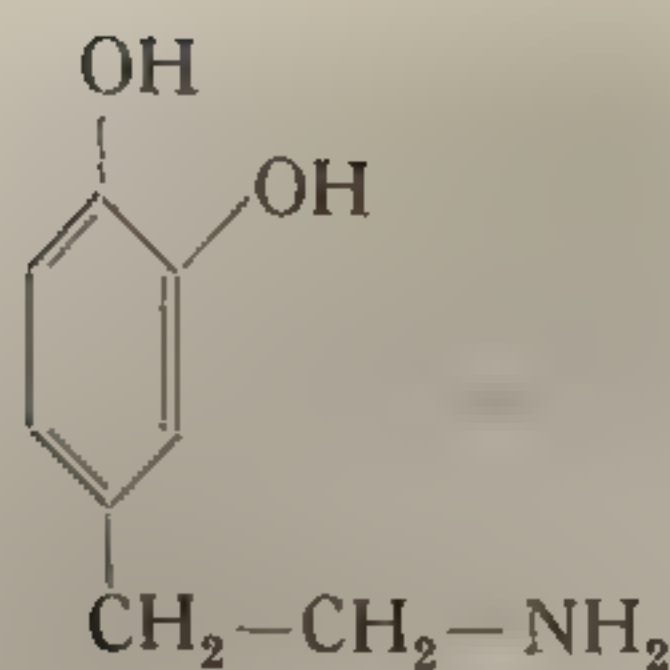
Синтез адреналина происходит в организме, очевидно, следующим путем: под влиянием тирозиназы образуется из тирозина (параокси-фенилаланина) — дигидроксифенилаланин (ДОПА). Дигидроксифенилаланин превращается в дигидроксифенил-этиламин и потом в дигидроксифенилэтаноламин, т. е. в норадреналин, из которого образуется адреналин путем метилирования.



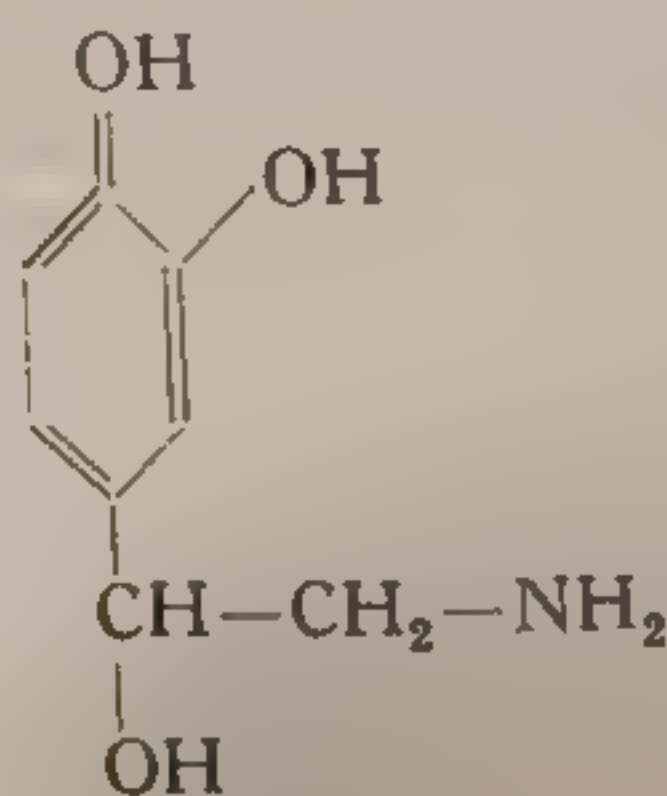
тирозин



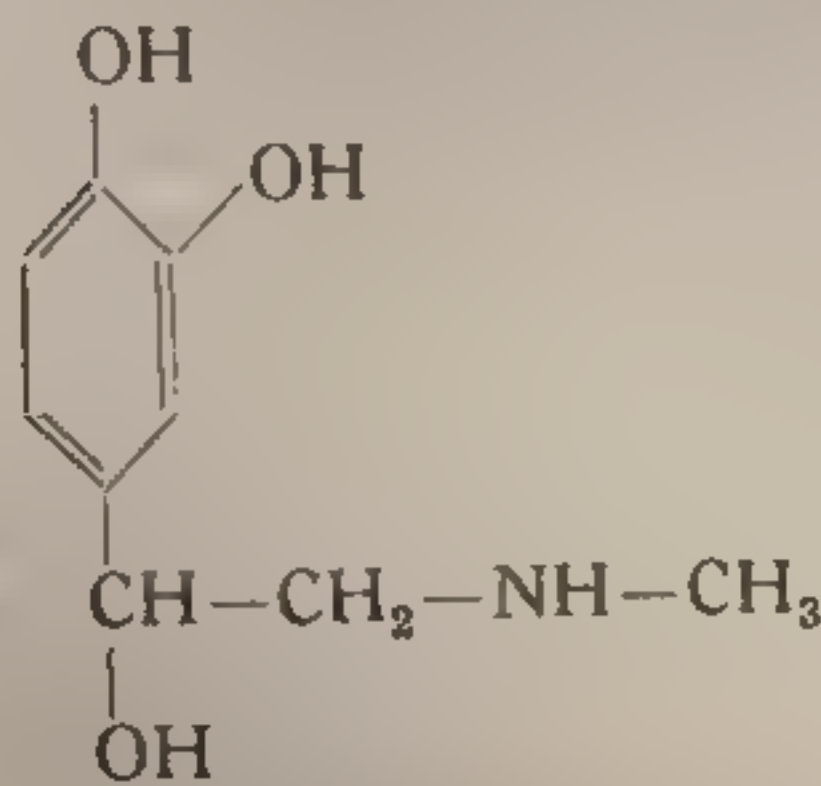
ДОПА



дигидроксифенил-этиламин



норадреналин



адреналин

Под влиянием ДОПА-оксидазы ДОПА окисляется в коже и превращается в меланин. В организме больных аддисоновой болезнью задерживается синтез адреналина по всей вероятности в результате нарушения обмена тирозина и синтез, задерживаясь в стадии образования ДОПА, отклоняется в сторону образования меланина.

Действие адреналина и норадреналина во многих отношениях совпадает и разница между ними имеется только количественная. Оба соединения повышают кровяное давление (отсюда общее название: прессор-амины), но норадреналин повышает кровяное давление более сильно. В результате повышения кровяного давления они оба оказывают влияние на сердце и сосуды, но в этом отношении между ними имеется существенная разница в тонкостях оказанного воздействия. Адреналин вызывает сокращение мелких артерий (артериол) кожи, слизистых оболочек и чревной области, не оказывая влияния на состояние сосудов легких и мозга, расширяет сосуды (артериолы) скелетной мускулатуры и венечные сосуды (Анрен, 1926). Увеличиваются и ударный, и минутный объемы сердца. В результате этих изменений повышается систолическое давление и умеренно понижается диастолическое давление (Хоскинс и сотр., 1911; Каннон и сотр., 1933; Гольденберг и сотр., 1948). Наоборот, норадреналин усиливает периферическое сопротивление, под его влиянием не изменяются ударный и минутный объемы и повышаются как систолическое, так и диастолическое давления. Повышение кровяного давления, вызванное адреналином, купируется эрготамином. На прессорное действие норадреналина эрготамин не оказывает почти никакого действия (Соффер, 1952).

Адреналин вызывает расширение зрачков, особенно если предварительно понижается тонус сфинктера зрачков, иннервируемого холинергически. Под влиянием адреналина немедленно сокращается мускулатура матки беременных кошек. Сужение сосудов, действие на сердце, расширение зрачков и сокращение маточной мускулатуры возникают в результате воз-

буждающего влияния адреналина. Адреналин кроме этого проявляет еще и тормозное влияние. Он вызывает расслабление мускулатуры мелких бронхов, мускулатуры матки небеременных кошек и мускулатуры кишечника. Эрготамин и его производные, парализующие тонус симпатикуса, тормозят возбуждающее влияние адреналина, но не оказывают никакого эффекта на расслабление гладкой мускулатуры, вызванное адреналином.

Норадреналин не вызывает расслабления маточной мускулатуры небеременных кошек (Гольденберг и сотр., 1949).

Адреналин усиливает процессы гликогенолиза в печени и тем самым вызывает гипергликемию (Каннон и сотрудники 1924; Кори, 1931; Кори, 1940; Гриффит и сотр., 1947). Гликоген мышц превращается под влиянием адреналина в молочную кислоту. Гипергликемизирующий эффект норадреналина составляет только 1/8 часть гипергликемизирующего влияния адреналина (Гольденберг и сотр., 1949).

Адреналин усиливает процессы распада белков (Дюбоа и сотр., 1924; Уаткинс и сотр., 1931) и окислительные процессы в организме (Абдерхальден и сотр., 1926). Повышение кислородной потребности организма можно доказать и *in vitro*. Такие же изменения возникают под влиянием норадреналина.

Под влиянием адреналина передняя доля гипофиза усиленно продуцирует АКТГ. Соответственно этому усиливается выделение мочевой кислоты и понижается число эозинофилов в циркулирующей крови (Рекант и сотр., 1950). Норадреналин, в противоположность адреналину, не вызывает эозинопению (Торн и сотр., 1949а). Остроумной является теория, которая рассматривает адреналин в случае хронически действующего стресса, как «запал» для системы АКТГ—кортизон.

За последнее время удалось изготовить целый ряд лекарственных веществ, способных тормозить действие адреналина и симпатического возбуждения. Эти, т. н. *адренолитические* или *симпатолитические* препараты проявляют свое действие путем обратимого блокирования адренергических рецепторных клеток в отношении действия адреналина или симпатических нервных импульсов. Эти вещества разделяются на две группы: на бензодиоксан и подобные ему производные (Талиаферро и сотр., 1949; Гольденберг и сотр., 1950) и на дибенамин (Уилбёрн и сотр., 1947; Спер и сотр., 1948).

Существенное отличие между адреналином и норадреналином заключается в том, что адренолитические вещества уничтожают прессорное действие адреналина и не оказывают почти никакого влияния на прессорное действие норадреналина. Имеются противоречивые данные, сильно снижающие ценность бензодиоксановой пробы (Гольденберг и сотр., 1950).

Адреналин является очень неустойчивым соединением. Точное количественное определение адреналина в крови встречается с большими затруднениями, несмотря на то, что уже с 1857 года (Вулпиен) мы располагаем надежной цветной реакцией для его определения. Вышеупомянутые свойства адреналина почти все без исключения были положены в основу различных биологических проб. Таким образом, можно делать выводы относительно содержания адреналина на основании изменения кровяного давления у децеребрированных кошек (Томпсон, 1945) или изучения сосудосуживающего эффекта на перфундированных задних лапках обезглавленной лягушки (Левен, 1904; Тренделенбург, 1910). На основании изучения тормозного влияния адреналина на полоску кишечника можно определить адреналин в раз-

ведении 1 : 500 млн. (Сугавара, 1927). При помощи хроматографии можно отделить норадреналин от адреналина и потом произвести определение на основании одного из его фармакологических свойств (Гольденберг и сотр., 1949).

В периферической венозной крови содержится 0,000 000 1 мг адреналина на литр. Естественно, что определение столь незначительного количества адреналина встречает большие трудности даже при применении очень чувствительных биологических проб. С клинической точки зрения важно знать, что в обоих надпочечниках содержится всего 10 мг адреналина. Если мы вспомним, что смертельная доза адреналина равняется 2 мг при внутривенном и 8 мг при подкожном введении (Селье, 1947), то станет понятным, почему операция по поводу феохромоцитомы сопровождается столь большим риском для жизни больного.

ДЕЙСТВИЕ УДАЛЕНИЯ МОЗГОВОГО СЛОЯ

Удаление мозгового слоя надпочечников обычно не сопровождается никакими последствиями. Это вполне естественно, ибо помимо мозгового слоя надпочечников в организме имеется достаточное количество хромоаффинной ткани, способной продуцировать адреналин в случае жизненной необходимости. Есть основание думать, что не только параганглии, но и симпатические ганглии тоже способны продуцировать адреналин. Поэтому необходимо кроме полного удаления мозгового слоя надпочечников произвести еще полную симпатэктомию, если мы желаем изучать вопрос о жизненной важности адреналина в организме. При таких условиях опыта получается такой же результат, как после удаления только мозгового слоя, т. е. организм продолжает жить без адреналина.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В возникновении заболеваний надпочечников чаще всего фигурируют следующие этиологические факторы: в возникновении гипофункции — туберкулез и гипофункция передней доли гипофиза, в то время как гиперфункция надпочечников чаще всего связана с гиперфункцией передней доли гипофиза и опухолями коры надпочечников, проявляющими эндокринную активность. Возможно, что гиперпродукция АКТГ играет определенную роль в образовании последних.

В отдельных случаях гипадрений можно обнаружить атрофию коркового слоя неизвестного происхождения («первичное сморщивание надпочечников»).
Случаи т. н. первичного сморщивания надпочечников в настоящее время объясняются возникновением автоагрессионных процессов в организме. В иных случаях при гипадрениях обнаруживаются нарушения кровообращения, точечные кровоизлияния и небольшие некротические участки в надпочечниках. Острые инфекционные заболевания иногда сопровождаются тяжелыми кровоизлияниями и тромботическим процессом в надпочечниках, в результате чего основное заболевание может осложниться тяжелой недостаточностью надпочечников. Люетическое поражение надпочечников встре-

чается нередко. Редко встречаются первичные злокачественные опухоли коркового слоя надпочечников. Метастазы опухолей сравнительно часто причиняют недостаточность надпочечников.

Была отмечена гипоплазия надпочечников при анэнцефалии. Такие случаи не имеют клинического значения. Аплазия надпочечника у живого человека означает, что на противоположной стороне имеется гиперфункционирующий или пораженный опухолью надпочечник. Придаточные корковые части надпочечников иногда могут выполнять работу разрушенного коркового слоя, защищая таким образом организм от пагубных последствий недостаточности коры надпочечников.

Опухоли мозгового слоя надпочечников, продуцирующие адреналин или норадреналин, вызывают характерные заболевания. Злокачественные опухоли мозгового слоя надпочечников приводят к смертельному исходу либо в результате торможения корковой функции, либо в дальнейшем в результате образования метастазов.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Заболевания надпочечников делятся на две группы: 1. заболевания мозгового слоя и 2. заболевания коркового слоя.

Заболевания коркового происхождения могут быть гипофункциональными. Характерными представителями этой группы являются аддисонова болезнь и синдром Уатерхауз—Фридерихсена. В группу заболеваний с гиперфункцией коры надпочечников входят заболевания с самой разнообразной симптоматикой в зависимости от того, в какой период жизни начался гиперкортикализм. В эту группу входят: женский псевдогермафродитизм, преждевременное половое созревание надпочечникового происхождения, кортикогенитальный синдром и синдром Кушинга. Известны неполные формы заболеваний как гипофункционального, так и гиперфункционального характера. Уметь распознавать эти неполные формы важно с точки зрения лечения.

В клинической практике неизвестны заболевания с гипофункцией мозгового слоя надпочечников. Феохромоцитома, характеризующаяся приступообразным возникновением повышения кровяного давления, является заболеванием с гиперфункцией мозгового слоя надпочечников. Злокачественные опухоли мозгового слоя причиняют клинические симптомы, с одной стороны, в результате подавления функции коркового слоя и, с другой стороны, общие, характерные для всех опухолей симптомы.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПОФУНКЦИЕЙ НАДПОЧЕЧНИКОВ

АДДИСОНОВА БОЛЕЗНЬ

*(Хроническая недостаточность надпочечников. Гипокортикализм. Гипадрения.
Бронзовая болезнь)*

Аддисонова болезнь возникает в результате первичного разрушения коркового слоя надпочечников и клинически характеризуется выраженной слабостью, низким кровяным давлением, коричневой пигментацией, нару-

шением пищеварения и медленной прогрессией до смертельного исхода. Первым описал заболевание *Аддисон* (1849), дав характеристику классической, находящейся в разгаре своего развития формы заболевания. Наша задача поставить диагноз в начальной стадии заболевания, т. к. прогноз тем лучше, чем раньше начато лечение.

Аддисонова болезнь относится к числу редких заболеваний. Статистические данные в этом отношении недостоверны. По данным статистики, в Соединенных Штатах Америки имеется 0,4 случая заболевания на 100 000 населения. В Японии и Швейцарии заболевание встречается реже. В то же время аддисонова болезнь чаще встречается среди испанского населения, у лиц с коричневой кожей.

Случаи заболевания чаще всего наблюдаются в возрасте от 20 до 30 лет. Были отмечены случаи заболевания у детей моложе двух лет (*Жодон*, 1946а, б; *Генперт* и сотр., 1950). Мужчины заболевают несколько чаще, чем женщины. Запомнить это стоит потому, что вторичная гипадрения на почве гипофункции передней доли чаще встречается у женщин; такое отличие может помочь в дифференциальной диагностике.

Этиология. Наиболее частой причиной заболевания является туберкулез надпочечников (*Гуттманн*, 1930). Туберкулезный процесс поражает оба надпочечника в 68% всех случаев. Для возникновения клинических симптомов аддисоновой болезни должно быть разрушено не менее 90% субстанции коркового слоя, поэтому понятно, что в начале туберкулезного поражения надпочечников, в то время когда процесс еще не достиг обоих надпочечников, клинические симптомы не возникают. Для того, чтобы аддисонова болезнь возникла, необходимо распространенное и двухстороннее поражение надпочечников туберкулезным процессом. Случаи т. н. идиопатической атрофии составляют 16%. По данным более новых статистик, случаи идиопатической атрофии надпочечников имеются столь же часто, как и туберкулезное поражение.

Диффузное поражение надпочечников может возникнуть от амилоидоза (1,7%) и гистоплазмоза (*Раусон* и сотр., 1948; *О'Доннелл*, 1950; *Криспелл* и сотр., 1956). Приблизительно в 2 процентах всех случаев надпочечники разрушаются опухолями. Тромбоз или эмболия надпочечниковых вен редко встречаются как этиологические факторы. Люес, гемохроматоз и склеродерма тоже редко фигурируют в качестве этиологического фактора. Было отмечено наличие аддисоновой болезни у братьев, что говорит в пользу возможной роли наследственности (*Хьюитт*, 1957).

Опухоли мозгового и коркового слоев причиняют корковую недостаточность отчасти в результате атрофии от давления и отчасти вследствие распространенной деструкции тканей. Опухоли легких особенно часто дают метастазы в надпочечники. Если состояние больного опухолью легких начинает внезапно и быстро ухудшаться, надо думать о возможности появления метастазов в надпочечниках.

Развитие оперативной техники и получение эффективных препаратов надпочечников создали возможность вызывания недостаточности надпочечника «искусственным» путем.

Патогенез. Корковый слой надпочечников обладает огромной регенераторной способностью, и поэтому для того, чтобы возникла классическая картина корковой недостаточности в результате недостатка кортикостероидов, необходимо разрушение больше чем 90% корковой субстанции. Возникшее таким образом заболевание в сущности и по клинической картине почти

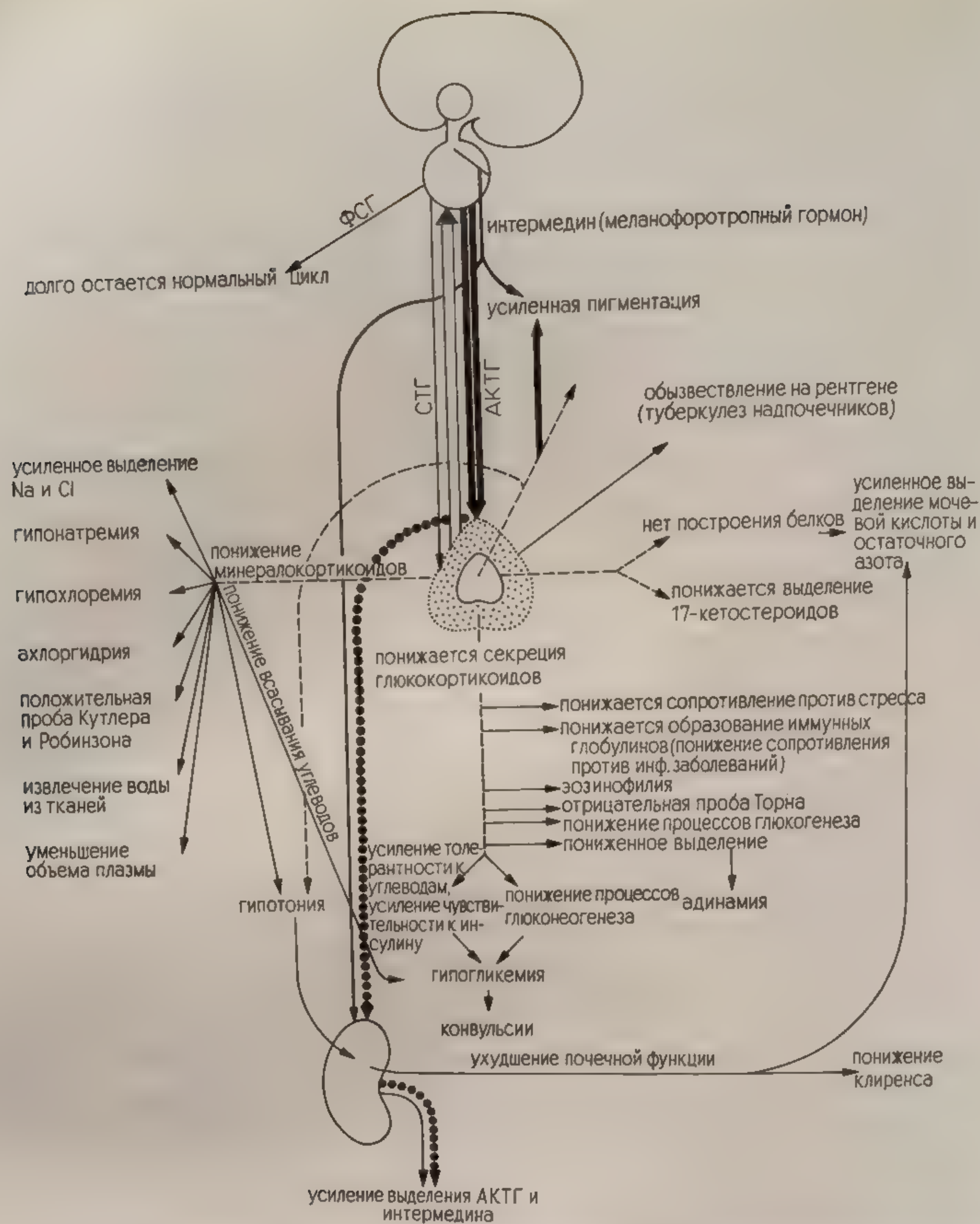


Рис. 120. Схематическое изображение патомеханизма и симптоматики аддисоновой болезни

1. Разрушается большая часть надпочечников (обызвествление в области надпочечников). Выпадение работы периферической железы стимулирует выработку АКТГ в аденогипофизе. В результате этого усиливается продукция АКТГ и интермедины (МСГ), повышается уровень АКТГ и МСГ в крови и усиливается их выделение с мочой. — 2. В результате разрушения надпочечников понижается секреция минералокортикоидов. В результате этого усиленно выделяются натрий и хлор, что приводит к гипонатриемии, гипохлоремии, ахлоргидрии, положительной пробе Кутлера и Робинсона, отнятию воды из тканей, уменьшению объема плазмы и понижению кровяного давления. 3. Понижается секреция глюкокортикоидов. Вследствие этого понижается сопротивление организма в отношении стресса, инфекционных заболеваний, возникает эозинофилия, проба Торна будет отрицательной, понижаются процессы гликогенеза с последующей адинамией и понижается выделение глюкокортикоидов. В результате усиления толерантности к углеводам, понижения процессов глюконеогенеза и всасывания углеводов в организме возникает гипогликемия и впоследствии конвульсии. — 4. Пониженная секреция андрогенов приводит к ослаблению анаболизма белков. Это, вместе с ухудшением почечной функции на почве гипотонии (понижается клиренс), приводит к увеличению содержания остаточного азота крови. Понижается выделение 17-кетостероидов. — 5. Извращение синтеза адреналина в сторону образования меланина и усиленная секреция интермедины, вероятно, играют роль в возникновении характерной для аддисоновой болезни пигментации.



Рис. 121. Больная аддисоновой болезнью

полно
эктом
в сил
по-ра
низма
корти
терно
работ
работ

А
начи
годы
ния
нием
встре
прог

Ж
жалу
истор
ются
дума
ними
Адди
боль
а дн
них
боль
на
Мож
сохр
гипе
поте
боле
лезн
неж
в ж
незе
лез,
бол
незн
нос

бол
Пир
т. е
в о
обл
луч
сил
нич

полностью соответствует той картине, которая возникает после адреналэктомии. Клиническая картина аддисоновой болезни очень разнообразна в силу того, что различные корковые стероиды действуют на обмен веществ по-разному. На рис. 120 приведено схематическое изображение патомеханизма аддисоновой болезни. Симптоматика сама собой дается из действий кортикостероидов. Уже пигментация кожи сама по себе может быть характерной для аддисоновой болезни. Пигментация кожи связана с нарушением работы мозгового слоя надпочечников, но за последние годы появились работы, указывающие на роль интермедина.

Аддисонова болезнь является заболеванием с хроническим течением, начинающимся скрыто, с нехарактерными симптомами. Иногда проходят годы с медленной прогрессией заболевания. Хроническое течение заболевания нарушается возникновением шоковых состояний, известных под названием *аддисоновых кризов*. Помимо тяжелых обострений заболевания нередко встречаются более умеренные ухудшения в состоянии больных по мере прогрессирования заболевания.

Жалобы больных аддисоновой болезнью. В начале заболевания больные жалуются на плохое самочувствие, умственную усталость и на нервное истощение. В жизни всегда бывают переживания, которыми больные пытаются объяснить «нервный удар». Слушая такие жалобы, мы скорее всего думаем о неврастении, чем о возможности корковой недостаточности. Ранними симптомами являются сильная усталость и слабость. При болезни Аддисона больные утром бодры, усталость усиливается к вечеру. У больных неврастением, наоборот, усталость сильнее всего выражена утром, а днем они «втягиваются» в работу и усталость уменьшается. Одним из ранних признаков может быть коричневая пигментация кожи, рассматриваемая больными как результат солнечного облучения. Больные часто жалуются на потерю аппетита и, параллельно с этим, на безудержное похудание. Можем считать за правило, что если больные жалуются на похудание при сохранении или даже усилении аппетита, то надо искать прочие признаки гипертиреоза или сахарного диабета, и если похудание сопровождается потерей аппетита, то надо думать о наличии злокачественной опухоли, болезни Симмондса или аддисоновой болезни. Больные аддисоновой болезнью по поводу своих жалоб чаще обращаются к «энтерологу», нежели эндокринологу. Если больные жалуются на тошноту и спазмы в желудке, то можно ждать наступления аддисонового криза. Если в анамнезе больных с вышеупомянутыми жалобами имеется указание на туберкулез, то сразу возникает подозрение относительно аддисоновой болезни. Если больные жалуются на резкое ухудшение общего самочувствия во время незначительного лихорадочного заболевания, мы обязаны думать о возможности недостаточности коры надпочечников.

Физикальное обследование. Наиболее ярким признаком аддисоновой болезни является грязно-коричневатая пигментация кожи (рис. 121, 122). Пигментация наиболее сильно выражена в местах естественной пигментации, т. е. в области околососковых кружков, на наружных гениталиях у женщин, в области наружного отверстия заднего прохода, на мошонке и в лобковой области, в подмышечной впадине, далее, в местах, доступных солнечным лучам: на лице, шее, тыльной поверхности кистей и ушах. Пигментация сильно выражена еще в местах, доступных легкой травматизации, т. е. в поясничной области, где туго натянутые юбка или брюки натирают кожу, там

где подтяжки прилегают к коже, далее, в области локтевого и коленного суставов, на месте инъекций и рубцов. В некоторых монографиях утверждается, что на ладонной поверхности кистей никогда не бывает пигментации (Кавадиас, 1947). На основании наших наблюдений мы считаем, что пигментация борозд на ладонной поверхности кистей является одним из наиболее ранних признаков аддисоновой болезни (рис. 12). У одного из наших больных, лет 70-ти, с белой кожей, только пигментация ладоней выдавала аддисонову болезнь. Имеются случаи аддисоновой болезни без пигментации (*Addison sine pigmentatione*), они могут быть очень тяжелыми в клиническом отношении, и несмотря на то, что болезнь прогрессирует, пигментация не развивается. Не считая эти случаи, можно сказать, что усиление пигментации у больных аддисоновой болезнью вообще идет параллельно с усилением тяжести заболевания, т. к. речь идет о хроническом, продолжительном заболевании. Основной, нормальный цвет кожи тоже влияет на пигментацию постольку, поскольку креолы становятся более коричневыми, заболевая аддисоновой болезнью, чем люди светлой кожи. Хотя пигментация кожи и является диффузной, все же в отдельных местах тела, в том числе на лице, спине, шее, плечах и руках можно наблюдать более темные пятна, напоминающие веснушки.

Нарушение пигментации при аддисоновой болезни проявляется не только в гиперпигментации, но и в депигментации. У 15% больных можно обнаружить витилиго. Витилиго были отмечены даже у негров (Кони и сотрудники, 1946).

Чрезвычайно характерной является пигментация слизистых оболочек, в частности слизистых оболочек щек, десен, губ, заднего прохода и влагалища у больных аддисоновой болезнью; пигментация здесь является дымчато-синей, а не коричнево-пятнистой. На десне, вокруг зубов с альвеолярной пиорреей часто можно наблюдать коричневую, но не синеватую пигментацию без наличия аддисоновой болезни. На конъюнктивальной оболочке часто можно обнаружить синевато-коричневую пигментацию и нередко обнаруживаются коричневые пятна на глазном дне при аддисоновой болезни.

Средний вес больных меньше нормального, они худеют в течение заболевания в среднем на 10—15 кг. В таком крайнем истощении больных играет роль не столько основное заболевание, туберкулез, сколько обезвоживание, разрушение мышечной ткани в результате нарушения обменных процессов креатина и креатинина, отсутствие аппетита и нарушение пищеварения. Чрезвычайно характерно, что несмотря на крайнее истощение, больные не производят впечатление кахектичных больных. Прогрессивное истощение больного безошибочно предупреждает об опасности аддисонового криза.

При осмотре иногда отмечается, что волосы приобрели более темный цвет по мере развития заболевания. Волосы на лобке и в подмышечной впадине редки, следовательно, этот симптом не помогает нам при дифференциальной диагностике с гипопитарной гипадренией. Женщины, любители солнечного облучения, в начале заболевания радуются равномерному коричневому цвету кожи и тому, что сбритые волосы в подмышечной впадине очень медленно вырастают.

Груды у женщин скоро становятся дряблыми. У мужчин иногда отмечается гинекомастия (Ралей и сотр., 1944).

Сердце у больных аддисоновой болезнью обычно меньше нормального. Особенно четко обнаруживается это при рентгеновском просвечивании, когда



Рис. 122. Лицо и рука цыгана, страдающего аддисоновой болезнью

обнаруживается вялость и атония сердца (Раунтри и сотр., 1933). Уменьшается число мышечных волокон сердца, тем самым уменьшается резервная сила сердца. Одышка и тахикардия возникают уже после небольшой физической нагрузки. Несмотря на все это, редко возникает тяжелая сердечная недостаточность, т. к. выраженная адинамия уже рано заставляет больных жить *minima vita*.

Обызвествление в области надпочечников, обнаруженное на обеих сторонах при рентгеновском исследовании, считается характерным для аддисоновой болезни (наблюдается в 32% всех случаев, рис. 16). В связи с этим необходимо отметить, что туберкулез мезентериальных лимфатических узлов после выздоровления может в точности напоминать картину обызвествления надпочечников. Обызвествление реберных хрящей тоже может ввести врача в заблуждение.

На электрокардиограмме отмечается «понижение вольтажа» в знак диффузного поражения сердечной мускулатуры. Зубцы *T* уплощаются во всех отведениях; в первом и втором отведениях зубцы *T* нередко являются отрицательными, это иногда наблюдается и в третьем отведении (Сампайо и сотр., 1934). Нередко отмечается удлинение расстояния *S—T*. Изменения электрокардиограммы могут полностью нормализоваться под влиянием соответствующего лечения. Повышение кровяного давления и увеличение объема циркулирующей крови иногда настолько перегружают сердце, обладающее и так незначительными резервными силами, что оно не в состоянии выполнять свою работу и ослабление сердечной деятельности обнаруживается даже у больных, регулярно получающих лечение ДОКА и поваренной солью (Ферреби и сотр., 1939; Соффер и сотр., 1940; Уиллсон и сотр., 1941).

У больных аддисоновой болезнью обычно отмечается учащенное сердцебиение. Если во время наблюдения больного наступает брадикардия, то угрожает наступление криза. Причиной брадикардии при аддисоновой болезни является гиперкалиемия, которая становится выраженной только во время криза. Ввиду того, что одним из основных проявлений нарушения минерального обмена при аддисоновой болезни является гиперкалиемия, для лечения заболевания предлагали диету с незначительным содержанием калия. Оказалось, что под влиянием такой диеты возникают некротические очаги в сердечной мышце, которые зарастают рубцом (Шрадер и сотр., 1937; Томас и сотр., 1940; Фоллис и сотр., 1942). Под влиянием ДОКА возникают такие же некрозы в сердечной мышце, как при недостатке калия в пище (в эксперименте на животных: Дарроу и сотр., 1942; при аддисоновой болезни у людей: Гудоф и сотр., 1944).

Можно считать за правило, что без гипотонии нет аддисоновой болезни. Бывает, что кровяное давление оказывается нормальным или слегка повышенным, если аддисоновой болезнью заболевают гипертоники. Но и в этих случаях кровяное давление постепенно понижается ниже нормального по мере развития заболевания. Систолическое кровяное давление в среднем колеблется между 100 и 80 мм ртутного столба. Диастолическое давление равняется в среднем 70—60 мм ртутного столба. Редко встречается при аддисоновой болезни кровяное давление, превышающее 110 мм ртутного столба систолического и 70 мм ртутного столба диастолического давления.

Если больной встает, то кровяное давление обычно еще больше понижается (положительный симптом Шеллонга). Ортостатическая гипотония почти всегда сопровождается головокружением, расстройством зрения, тахи-

кардией, иногда тупыми болями в области сердца и обморочным состоянием. Положительный симптом Шеллонга может быть очень ранним признаком заболевания, остающимся даже при улучшении общего состояния больных в результате правильно проведенного лечения. Возможно, что при этом речь идет о центральном расстройстве вазомоторного тонуса. Точная причина данного явления нам так же неизвестна, как причина гипотонии при аддисоновой болезни. Под влиянием дачи поваренной соли и ДОКА или экстрактов коры повышается кровяное давление. Повышение кровяного давления всегда предшествует изменениям в содержании электролитов крови или объема плазмы (Лёб, 1942). Имеется существенная разница в действии между поваренной солью и ДОКА. Поваренная соль не повышает кровяное давление здоровых лиц, а у больных аддисоновой болезнью вызывает повышение кровяного давления только при приближении или во время криза. ДОКА повышает кровяное давление и у здоровых, и у больных аддисоновой болезнью. Поваренная соль вызывает повышение кровяного давления путем увеличения количества циркулирующей крови, тем самым больные выходят из состояния шока. В противоположность этому дезоксикортикостеронацетат обладает специфическим, повышающим кровяное давление действием.

Изолированный туберкулез надпочечников очень редко встречается при аддисоновой болезни, поэтому всегда надо искать физикальные и рентгенологические признаки туберкулезного поражения легких.

При рентгеновском исследовании желудка сравнительно часто обнаруживается язва желудка или двенадцатиперстной кишки. У больных язвенной болезнью нередко можно обнаружить признаки гипадрии (Биро и Надь, 1950; Хетеньи, 1954).

При недостаточности коры надпочечников температура тела — несмотря на туберкулезный процесс в организме — очень часто является пониженной. Холод плохо переносится больными. Лихорадочное состояние должно обратить внимание врача, помимо интеркуррентной инфекции, на возможность канцероматозного процесса в корковом слое (Кавадиас, 1946).

Половая функция в части случаев может оставаться нормальной. Олигоменорея или аменорея могут быть ранними признаками заболевания у женщин. Угасание половой потенции и либидо у мужчин может быть ранним симптомом.

Психически-умственные и неврологические симптомы. Сильно выраженная астения, приковывающая больных — по мере развития заболевания — к постели, является ранним признаком. Часто больные жалуются, что им трудно одеваться и даже принимать пищу. Депрессия нередко предшествует физической слабости. Больные становятся забывчивыми, они не в состоянии концентрировать свои мысли, отсутствуют сила воли и способность действовать. Больные аддисоновой болезнью чаще апатичны, нежели раздражительны. Часто нарушается ритм сна; больные, находясь в тяжелом состоянии заболевания, днем спят и ночью бодрствуют. Иногда у больных развивается состояние психоза. Они дезориентированы и страдают от галлюцинаций. В литературе имеются наблюдения о наличии мании преследования у больных аддисоновой болезнью. Все эти психозы не являются характерными для аддисоновой болезни, т. к. они могут осложнять любое заболевание, при котором больные истощаются и худеют. Мейер (1954) изучал состояние психики у четырех мужчин, страдающих аддисоновой болезнью и обнаружил у всех исследуемых такие нарушения психической сферы, которые

не отмечались до возникновения заболевания и позволяют предположить существование определенной причинной связи между недостаточностью коры надпочечников и психическими нарушениями.

При оценке расстройств психической сферы больных аддисоновой болезнью надо учитывать, что современные препараты, применяемые для лечения аддисоновой болезни — АКТГ и кортизон, — нередко сами вызывают целый ряд порой очень тяжелых, вплоть до психозов, нарушений психики.

Изменения на электроэнцефалограмме, наблюдаемые у 70% больных аддисоновой болезнью, связаны с нарушением углеводного обмена центральной нервной системы. При лобном отведении отмечаются замедленные волны, более медленные, чем нормальный альфа-ритм, кроме этого бета-волны или выпадают совсем, или уменьшается их число и обнаруживается повышенная чувствительность при гипервентиляции (Хоффман и сотр., 1942). Клош и сотрудники (1952) при изучении электроэнцефалограмм больных аддисоновой болезнью у семи из девяти обнаружили характерные изменения. Сущность этих изменений заключается в том, что вместо нормальных альфа-волн наблюдаются замедленные монотонные волны. ДОКА не влияет на эти изменения, но кортизон значительно улучшает электрическую деятельность коры головного мозга.

Лабораторные данные. Действие стероидов коркового слоя надпочечников отражается на химическом и морфологическом составе как крови, так и мочи. Расстройство водно-солевого обмена нарушает нормальный гомеостаз организма только в более поздних стадиях заболевания, и скрытое нарушение обменных процессов в начале заболевания обнаруживается только при помощи различных функциональных проб. О подробностях этих проб достаточно было сказано в общей части книги. Здесь остановимся только на вопросе практического применения этих проб.

В результате пониженного выделения минералокортикоидов ионы натрия не задерживаются в организме. Натрий безудержно вытекает из организма, как вино из продырявленной бочки, количество его больше, чем количество выделяемого хлора, так как натрий выделяется из организма не только в форме поваренной соли. Одновременно с усилением выделения натрия уменьшается выделение калия, в результате чего мы имеем гипонатриемию, гипохлоремию и гиперкалиемию. Эти данные лабораторного анализа могут решать диагноз. Отсутствие этих характерных изменений ничего не значит с точки зрения диагноза, т. к. нарушение электролитного обмена наглядно проявляется только перед наступлением или во время аддисонового криза.

Вышеупомянутые пробы основываются на различных характерных особенностях организма больных аддисоновой болезнью. Таким образом, организм больных аддисоновой болезнью потерял способность сразу же выделить жидкость, введенную при нагрузке водой. На этом явлении основывается проба с нагрузкой водой (Робинсон и сотр., 1941; Леви и сотр., 1946).

Другой, часто применяемой функциональной пробой, является проба Кутлера. В ее основе лежит неспособность организма больных задерживать натрий. Организм как бы находится в состоянии максимального выделения солей и во избежание последующей гипонатриемии мобилизует все свои запасы. Принимая это во внимание, больные аддисоновой болезнью, даже при недостатке поваренной соли в пище, не в состоянии уменьшить концентрацию поваренной соли в моче (Кутлер и сотр., 1938а, в).

Проба Кутлера и проба с нагрузкой калием имеют общую опасность для больных (Трушковски, 1937). Проведение этих проб возможно только тогда, когда мы располагаем всеми возможностями для устранения аддисонового криза.

Можно дать следующую оценку этим трем функциональным пробам: проба Робин-зона является безопасной и ненадежной, в то время как проба Кутлера и проба с нагрузкой калием являются надежными, но опасными.

Лабораторные данные, характеризующие секрецию глюкокортикоидов. Понижение секреции глюкокортикоидов обычно сопровождается понижением уровня сахара крови натощак. В связи с этим обращаем внимание на то, что сахарный диабет и аддисонова болезнь могут встречаться — очень редко — вместе (Блумфилд, 1939; Боуэн и сотр., 1942; Торн и сотр., 1943; Гурлинг и сотр., 1954). Больные аддисоновой болезнью обнаруживают склонность к спонтанным гипогликемиям.

Для исследования нарушенного углеводного обмена при аддисоновой болезни применяются различные пробы с нагрузкой. В силу того, что главной причиной нарушения углеводного обмена при недостаточности надпочечников является плохое всасывание сахара в кишечнике, естественно, что при нагрузке декстрозой перорально получается уплощенная сахарная кривая. Наоборот, при внутривенной нагрузке двухчасовая сахарная кривая будет нормальной. Если проследить сахарную кривую в течение 3—7 часов, то обнаруживается очень глубокая гипогликемическая фаза в сопровождении соответствующих клинических симптомов благодаря тому, что в ответ на усиленную выработку инсулина не образуются в достаточном количестве контринсулярные факторы. Этим же объясняется повышенная чувствительность к инсулину (Энгель и сотр., 1950). Не рекомендуется проводить нагрузку только инсулином. Нагрузка должна быть всегда комбинированной — инсулином и декстрозой. Даже в этом случае не исключена возможность тяжелой гипогликемии, и мы всегда должны быть готовыми к устранению приступа. Уплощенная сахарная кривая, глубокая и протрагированная гипогликемическая фаза, далее, повышенная чувствительность к инсулину характеризуют не только аддисонову болезнь, т. к. они наблюдаются во всех случаях недостатка контринсулярных факторов, в том числе и при недостаточности передней доли гипофиза.

Неспецифические изменения белкового и азотистого обменов связаны отчасти с недостатком глюкокортикоидов и отчасти с наличием еще неизвестного механизма. Расстройство углеводного обмена мышц приводит к постепенному уничтожению мышечных волокон. Почти постоянная креатинурия при аддисоновой болезни отражает именно разрушение мышечных волокон (Шиттенхельм и сотр., 1935). Уровень креатина крови нередко повышен. Понижается концентрация сывороточного альбумина, соответственно чему уменьшается коэффициент А/Г (Хельве, 1947).

Гематологические изменения тоже связаны с недостатком глюкокортикоидов (Баез-Вилласеньор и сотр., 1948). Обычно отмечается умеренная анемия, которая скрывается сгущением крови во время криза (Таддеа, 1936). Увеличивается абсолютное число эозинофилов, в среднем 322 в каждом мл крови. Не уменьшается число эозинофилов при аддисоновой болезни после введения АКТГ (Торн и сотр., 1949а). В случае аллергического процесса у больного эта проба не дает достоверных результатов. Под влиянием АКТГ у здорового человека увеличивается выделение мочевой кислоты одновременно с эозинопенией и не изменяется выделение креатинина. После введения 25 мг АКТГ соотношение мочевой кислоты таково: креатинин увеличивается на 100%. При аддисоновой болезни этого увеличения не будет.

При аддисоновой болезни часто отмечается относительный лимфоцитоз. В литературе имеются немногочисленные данные об увеличении диаметра лимфоцитов (Хернберг, 1953).

При видоизмененной пробе Торна число эозинофильных клеток понижается в результате усиления секреции АКТГ, провоцируемой адреналином. Если после введения адреналина не наступает эозинопения, то причина ее отсутствия может быть либо в гипофизе, либо в корковом слое надпочечников. Положительная проба говорит о нормальной работе передней доли гипофиза и коры надпочечников. В случае отрицательного результата пробы с адреналином необходимо повторить пробу с введением АКТГ. Если после введения АКТГ наступает эозинопения, то первичная причина корковой гипофункции находится в передней доле гипофиза. Достоверность видоизмененной пробы Торна сильно оспаривается в последнее время. Лютценкирхен (1951) исследовал пробу Торна у 150 здоровых лиц с введением каждому по 0,3 мг адреналина. Проба оказалась положительной только у 80% исследуемых, и бывало, что при повторном проведении пробы получались противоречивые результаты. Достоверность пробы уменьшается еще тем общеизвестным фактом, что адреналин вызывает эозинопению также и у адреналэктомизированных животных.

В настоящее время считают, что вместо пробы Торна более надежны те методики, которые определяют 11-оксистероиды либо биологическим (Эверс и сотр., 1932; Гроллманн, 1941; Ингле, 1944; Эльмадян и сотр., 1944; Дорфманн и сотр., 1944, 1946; Веннинг и сотр., 1946), либо химическим путем (Тальбо и сотр., 1947; Пфедффер и сотр., 1952). Данные биологического определения оксистероидов, выраженные в кортизонных эквивалентах, обычно не достигают 10 γ в сутки при аддисоновой болезни. Нормальная величина у мужчин: 40—85, у женщин: 25—105 γ (Веннинг и сотр., 1947). При определении суточного выделения методиками с применением формальдегидогенов при аддисоновой болезни суточное выделение 1-оксистероидов равняется в среднем 30 γ /24 часа (вместо нормальных 300—800 γ /24 часа). При применении редуцирующих методик суточное выделение при аддисоновой болезни равняется в среднем 120 γ (вместо нормальных 240 γ /24 часа). Пфедффер и сотрудники (1952) отдельно определяют глюкокортикоиды и минералокортикоиды. Они определяют нормальное суточное выделение глюкокортикоидов в среднем от 550 до 680 γ и минералокортикоидов от 120 до 180 γ у мужчин и женщин одинаково. Эти данные у женщин несколько изменяются с менструальным циклом. По данным Пфедффера и сотрудников (1952), один больной аддисоновой болезнью выделил только 1/5 часть нормального количества. Выделение хромогена Портер—Сильбера при аддисоновой болезни не достигает 1 мг в сутки.

У некоторых больных аддисоновой болезнью выделение кортикоидов остается нормальным, но не увеличивается под влиянием действия АКТГ (Мартин и сотр., 1957; Хайдар и сотр., 1958). В основе такого явления лежит то, что функционирующая ткань надпочечников работает с полной мощностью у этих больных, а поэтому даже стимуляция адренокортикотропным гормоном не может усилить выделение кортикоидов. В диагностике ранних или стертых форм аддисоновой болезни данное явление может нам помочь.

Рейх и сотрудники (1953) составили таблицу суточного выделения кортикоидов на основании данных определений различными способами у здоровых взрослых. Данные были взяты из литературы. Результаты, полученные

различными авторами, почти совпадают. Ниже приводим таблицу в упрощенном виде.

ТАБЛИЦА XIII

Способ	Мужчины	Женщины
проба на отложение гликогена в печени	40—85 γ 45—77 γ	25—65 γ 25—55 γ
редукционная проба ионы меди фосформолибден	100—370 γ 1000—2100 γ	
проба окисления периодной кислотой	720—1660 γ 1040 γ	280—1630 γ 560 γ
реакция Портер—Сильбера (выделение за 24 часа)	100—490 γ	0—860 γ

В диагностике аддисоновой болезни нам может помочь экспериментальный факт, а именно то, что организм при аддисоновой болезни потерял способность преобразовать ДОК в 11-оксистероиды. При введении большого количества ДОК при аддисоновой болезни увеличивается выделение дезоксикортикостероидов вместо оксистероидов. Понижение способности преобразования является ранним признаком недостаточности коры надпочечников (Пфедффер и сотр., 1952a, b).

При аддисоновой болезни обычно понижается выделение альдостерона и 17-кетостероидов. Ввиду того, что эти соединения у женщин вырабатываются исключительно в корковом слое надпочечников, понятно, что при далеко зашедших случаях аддисоновой болезни в моче не содержатся 17-кетостероидов. Так как часть 17-кетостероидов у мужчин образуется в яичках, то даже при тяжелых формах аддисоновой болезни у них имеется суточное выделение, равное приблизительно 3 мг (Хустон и сотр., 1948; МэкКюллег и сотр., 1948; Бейлисс и сотр., 1949; Эскамила, 1949).

Из всего вышесказанного видно, что в диагностике аддисоновой болезни большое значение имеет определение кортикостероидов. Эти исследования сами по себе однако не дают ответа на вопрос о том, откуда берет начало корковая недостаточность — из коры надпочечников или из передней доли гипофиза. Рекомендуются поэтому повторить определение стероидов после введения АКТГ (четыре раза ежедневно по 10 мг АКТГ внутримышечно в течение двух дней или ежедневно два раза по 20 Е. депо АКТГ в течение двух дней). Если выделение стероидов увеличивается после введения АКТГ, то гипадрения связана с передней долей гипофиза, если же выделение не изменяется после дачи АКТГ, то речь идет о первичной недостаточности коры надпочечников (Вартер и сотр., 1953).

Выделение фолликулярного гормона и гормона, стимулирующего созревание фолликулов, понижается только в тяжелых случаях заболевания, обычно же остается нормальным. В предменструальном периоде прегнандиол выделяется нормально. Больные, которые получают ДОК с лечебной целью, постоянно выделяют прегнандиол ввиду того, что в организме — помимо прогестерона — часть ДОК тоже превращается в прегнандиол.

Основной обмен, как правило, понижается при аддисоновой болезни. Он в среднем составляет от 15 до 20%. Специфически-динамическое действие белков отсутствовало во всех наших случаях без исключения.

Выяснение расстройств почечной функции при аддисоновой болезни является большей частью заслугой венгерских исследователей: *Маргитау-Бехт, Гёмёри* (1938а, в). Основной и первичной причиной ухудшения почечной функции является потеря натрия и жидкости с последующим сгущиванием крови и понижением кровяного давления, которые и лежат в основе уменьшения клубочковой фильтрации (*Маргитау-Бехт, Гёмёри*, 1938а, в). Ухудшение почечной функции возникает не только в результате понижения фильтрационного давления, но и благодаря изменению нормальной концентрации электролитов. Понижение кровяного давления до 50 мм ртутного столба сопровождается анурией. Еще до наступления анурии уменьшается клиренс креатина, мочевины и инулина. Подобно этому понижается выделение фенолсульфонфталеина и увеличивается содержание остаточного азота крови.

Почечная функция больных в хорошем состоянии может оказаться вполне удовлетворительной, но при помощи пробы на концентрацию и определения величины клиренса можно выявить скрытое и умеренное нарушение почечной функции и в этих случаях.

Синтез гиппуровой кислоты и выделение бромсульфалеина могут нарушаться в отдельных случаях заболевания, но нельзя считать ухудшение печеночной функции неотъемлемой частью клинической картины аддисоновой болезни.

АДДИСОНОВЫЙ КРИЗИС

Медленная прогрессия аддисоновой болезни временами прерывается обострением заболевания, напоминающим шоковое состояние. Такое обострение является как с точки зрения клинической картины, так и химического состава крови, максимальным ухудшением в состоянии больного, имеющим нередко смертельный исход. Кажется, что такое обострение имеет целый ряд причин: интеркуррентная инфекция, физическое перенапряжение, психическое переживание, небольшие хирургические вмешательства или даже проба Кутлера. В сущности, во всех этих случаях речь идет о повышенной потребности организма в гормоне коры надпочечников, и заболевший корковый слой надпочечников не может удовлетворять нужды организма. Нередко причиной обострения болезни является прекращение лечения либо из-за невнимательного отношения к лечению, либо по другим соображениям (пробное прекращение). Особенно должны остерегаться больные аддисоновой болезнью всякого рода нарушений диетического режима, так как потеря солей и жидкости, сопровождающая острые гастроэнтериты, как правило, вызывает обострение процесса, т. е. аддисоновый кризис, если не применяются во время надлежащие лечебные мероприятия.

Аддисоновый кризис редко разворачивается в течение нескольких часов. Обычно имеются симптомы, предупреждающие врача о том, что нарушается гомеостаз организма. Усиливается адинамия больных, кровяное давление еще больше понижается, и больные жалуются на боли в животе и тошноту. Боли иногда бывают настолько сильными, что возникает подозрение относительно перфорации желудка. Особенно трудно разбираться в диагнозе, если

одновременно с болями наблюдаются кровавая рвота и кровавый стул, которые — к счастью, очень редко — могут встречаться при аддисоновой болезни без язвенного процесса в желудке.

При развернутом кризисе пульс очень мягкий и еле прощупывается, кожа влажная и холодная на ощупь. Температура больных субнормальная или — особенно перед смертью — возникает гиперпирексия. Причиной гиперпирексии следует считать, с одной стороны, обезвоживание организма и, с другой — наличие инфекционного процесса в организме. Больные постепенно становятся сонливыми, и скоро наступает беспамятное состояние. Еще до этого можно обнаружить все признаки гемоконцентрации, нарушения электролитного и углеводного обменов и ухудшение почечной функции. Понижается концентрация натрия и хлоридов крови и повышается уровень калия. Резко повышается концентрация остаточного азота крови. Ступорозное состояние больных иногда прерывается гипогликемическими судорогами. Олигурия усиливается и под конец переходит в полную анурию.

Очень важно уметь поставить диагноз угрожающего кризиса, т. к. вовремя начатое и соответствующее лечение может предупредить развитие такого критического обострения заболевания. В ранней диагностике угрожающей клинической картины нам может помочь определение концентрации натрия мочи у больных с гипонатриемией: если в случае гипонатриемии обнаруживается высокая концентрация натрия мочи (свыше 100 миллиэквивалентов), то кроме аддисонового кризиса еще одно заболевание может приниматься во внимание: нефрит с потерей соли (*Перлмуттер, 1956*).

Консилиум специалистов. Мы часто обращаемся за помощью к неврологу в силу того, что часто приходится решать вопрос относительно происхождения заболевания: из какой именно части системы АКТГ — кортикоиды происходит заболевание. Опухоли, располагающиеся внутри или вне турецкого седла, как известно, могут оказать влияние на секрецию АКТГ. Путем неврологического исследования можно установить центрально-нервное происхождение гипадении. *Врач-психиатр* может оказать нам помощь в раскрытии характера и дать соответствующие указания для лечения психических расстройств при аддисоновой болезни.

Опухоли коркового и мозгового слоев могут играть роль в возникновении корковой недостаточности. В диагностике этих опухолей трудно обойтись без помощи уролога. Ясно представляя себе склонность этих больных ко всякого рода инфекциям, рекомендуем по возможности избегать ненужные вмешательства при урологическом исследовании больных.

При дифференциальной диагностике характера нарушений пигментации иногда помогают нам *дерматологи*.

Офтальмолог обнаруживает характерные синевато-черные пятна при осмотре глазного дна.

Какими бы ценными ни были обследования, проведенные различными специалистами-врачами, и данные лабораторных анализов, диагноз аддисоновой болезни является прежде всего клиническим диагнозом, который должен быть поставлен клиницистом-эндокринологом нередко вопреки лабораторным данным.

НЕПОЛНЫЕ ФОРМЫ НЕДОСТАТОЧНОСТИ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

В последние годы все чаще стали употреблять термин гипадрении в отношении лиц, жалующихся на физическую и умственную усталость («неврастеническая форма»). Такая усталость возникает, в отличие от неврастении, не утром, а в течение дня в процессе работы, и эти больные нередко вынуждены прекращать работу. Они обычно худощавы, угрюмы и нередко склонны к язвенной болезни желудка и всякого рода аллергическим проявлениям.

За последнее время появилось сообщение о заболевании, где симптомы корковой недостаточности перемешались в клинической картине с признаками гиперкортикализма типа «N» (вирилизма) (Генперт и сотр., 1950; Люис и сотр., 1950). В этих случаях наблюдается, что у больных псевдогермафродитизмом или у мальчиков с *macrogenitosomia praecox* наряду с повышенным выделением 17-кетостероидов имеются характерные для недостатка ДОКА изменения со стороны электролитов крови и иногда возникают настоящие кризисы аддисоновой болезни. Кожа этих больных пигментирована характерным для аддисоновой болезни образом. На вскрытии, в некоторой части этих случаев, обнаруживаются гиперплазия андрогенной зоны и аплазия гломерулезной зоны, продуцирующей минералокортикоиды. Возможно, что в этих случаях речь идет о врожденной аномалии. У части этих больных наблюдается, в отличие от нормы, усиление выделения поваренной соли после введения АКТГ.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГИПОКОРТИКАЛИЗМА

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ВНУТРИ СОБСТВЕННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Гипофизарная гипадрения. При изложении болезни Симмондса было сказано, что имеются такие формы пангипопитуитаризма, где на передний план клинической картины выступают признаки пониженной секреции АКТГ. Ввиду того, что АКТГ является стимулятором секреции, главным образом глюкокортикоидов и андрогенных стероидов, естественно, что в заболеваниях на почве недостатка АКТГ центральное место в клинической картине отводится симптомам, связанным с недостатком этих стероидов. Несомненно, что секреция минералокортикоидов тоже понижается в этих случаях. Расстройство пигментации встречается и при гипофизарной гипадрении, но оно никогда не достигает такой степени, как при периферически-гlandулярной форме аддисоновой болезни. Гипофизарная гипадрения никогда не является *только* гипoadренокортикотропинизмом, т. к. одновременно с этим всегда можно найти симптомы, указывающие на недостаток других, т. н. тропгормонов. Таким образом, например, гипогонадотропинизм может быть одним из самых ранних признаков, в то время как гонадальная гипофункция отнюдь не является безусловным проявлением аддисоновой болезни. Гипофункция передней доли гипофиза может быть связана и с участками центральной нервной системы в области гипофиза. В результате всего этого возникает более пестрая, но и более умеренная, чем при аддисоновой болезни, клиническая картина. Это и является одним из главных

отличий между двумя формами заболевания, помогающих нам в проведении дифференциальной диагностики.

Принимая все это во внимание, можно подытожить, что гипофизарная гипадрения отличается от аддисоновой болезни надпочечникового происхождения следующими признаками. В случае гипофизарной гипадрении к числу ранних признаков относятся аменоррея, импотенция у мужчин и угасание либидо у обоих полов. Все эти признаки при аддисоновой болезни возникают поздно. Основной обмен понижается при гипофизарной гипадрении более значительно, чем в случае аддисоновой болезни, и отсутствует специфически-динамическое действие белков. Не соглашаясь со многими литературными данными, мы подчеркиваем, что расстройство пигментации может быть обнаружено в обеих формах, и поэтому нельзя причислять его к числу дифференциально-диагностических признаков. Больше помогают нам в этом отношении изменения волосяного покрова подмышечной и лобковой областей: выпадение волос является очень ранним признаком при гипофизарной гипадрении, в то время как при аддисоновой болезни волосы только редют и полное выпадение волос подмышечной и лобковой областей встречается только в виде исключения.

В общем можно сказать, что гипофизарная гипадрения имеет более умеренное и замедленное течение, чем аддисонова болезнь, т. к. электролитный обмен нарушается не так глубоко. Гипофизарная гипадрения редко осложняется наступлением кризиса.

Дача АКТГ в соответствующих дозах может помочь при дифференциальной диагностике. Известно, что больные гипофизарной гипадренией реагируют на введение АКТГ, а больные аддисоновой болезнью на это не реагируют. Последние, наоборот, отвечают хорошей реакцией на введение кортикостероидов. Мы думаем, что проба Торна с введением адреналина не является достоверным помощником в дифференциальной диагностике этих двух заболеваний.

Со времени применения кортикоидов для лечения различных заболеваний часто можно наблюдать случаи т. н. «ятрогенной гипадрении». Анамнез в этих случаях может подтвердить диагноз.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТ ДРУГИХ ЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

От гипертиреозов следует отличать по двум причинам: больные гипертиреозом могут тоже страдать от выраженной адинамии и кожа у них нередко сильно пигментирована. Больные гипертиреозом чувствуют большой аппетит и худеют, в то время как при аддисоновой болезни у больных совсем нет аппетита. Кожа у больных гипертиреозом равномерно коричневая и пигментация никогда не достигает такой степени, как в случае аддисоновой болезни. Коричневая окраска кожи у гипертиреотиков наиболее сильно выражена вокруг глаз и никогда не наблюдается в местах, доступных механическому раздражению. Витилиго часто наблюдается в случаях гипертиреоза. Пигментные пятна никогда не наблюдаются на слизистых оболочках. Гипертиреотики рано начинают седеть, в противоположность больным аддисоновой болезнью, у которых волосы приобретают более темную окраску по мере развития заболевания. Классические симптомы гипертиреоза отсутствуют при аддисоновой болезни.

Слабость и понижение основного обмена могут дать повод для проведения дифференциальной диагностики между гипотиреозом и аддисоновой болезнью. Низкие сахарные кривые могут встречаться при гипотиреозах. Дифференциальная диагностика основывается на характерном изменении лица при гипотиреозах, далее, на сухости кожи, отсутствии характерной для аддисоновой болезни пигментации и на основании отрицательной пробы Кутлера. Выделение 17-кетостероидов при гипотиреозах может быть пониженным.

Родимые пятна при беременности обычно не представляют трудностей в дифференциальной диагностике. Коричневая пигментация в этом случае располагается главным образом на лбу, вокруг рта и глаз. Эти пятна не всегда исчезают окончательно, большей частью они, поблекнув, остаются.

Иногда может возникнуть необходимость дифференцировать еще и от гиперинсулинизма. В случае аддисоновой болезни могут быть приступы гипогликемии из-за недостатка контраинсулярных кортикостероидов. Не считая отсутствия классических признаков аддисоновой болезни, одним из основных отличий между двумя заболеваниями является то, что больные аддисоновой островкового аппарата во избежание приступов спонтанной гипогликемии питаются усиленно и в результате этого полнеют, тогда как больные аддисоновой болезнью прогрессивно худеют.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ОТ НЕЭНДОКРИННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Расстройства пигментации

Состояния и заболевания, сопровождающиеся меланозом. Пигментация коричневокожих рас очень похожа на пигментацию больных аддисоновой болезнью. Нельзя спутать окраску кожи креолов и цыган с аддисоновой пигментацией. Больные в этих случаях расскажут нам, что они и все члены их семьи всегда имели коричневую окраску кожи. При заболевании люди также долго не замечают, что кожа у них приобрела более темный оттенок. Если же они замечают это, то стараются объяснить действием солнечных лучей. Кажется, аддисонова болезнь чаще встречается у людей коричневой расы, чем у белых. У людей востока и латинской расы, как правило, кожа и волосы темные. Надо быть осторожным, чтобы не спутать физиологический меланоз с аддисоновым меланозом. Главным отличительным признаком следует считать отсутствие болезненного самочувствия и признаков заболевания у людей с расовым меланозом. Пигментация этих людей всегда равномерная и не пятнистая. На слизистых оболочках у них не обнаруживаются темные синевато-коричневые пигментные пятна.

Загар легко распознается на основании анамнеза (работа под открытым небом, чрезмерное загорание) и отсутствия каких-либо признаков заболевания. Коричневая пигментация от *термофора* тоже легко выясняется из анамнеза.

Темно-коричневые, почти черные («черные веснушки») метастазы в коже злокачественной меланомы (меланосаркомы) редко можно спутать с аддисоновой пигментацией. Кожа этих больных никогда не пигментируется равномерно, и нередко обнаруживается перевитая опухоль в форме черного родимого пятна кожи или глазного дна; в моче обнаруживается меланин.

Пигментозная крапивница у креолов может иногда причинять трудности при дифференциальной диагностике. Выявление аллергических факторов, наличие зудящих пятен до появления пигментации могут направить диагностические поиски по правильному пути.

Меланоз Рилы нередко ставит перед врачом трудную дифференциально-диагностическую задачу. Данное заболевание было впервые обнаружено Рилем во время первой мировой войны, в Вене (1917). На коже лица, шеи, реже на груди и спине появляются «блеклые» пятна, которые постепенно сливаются и приобретают оттенок, сильно напоми-

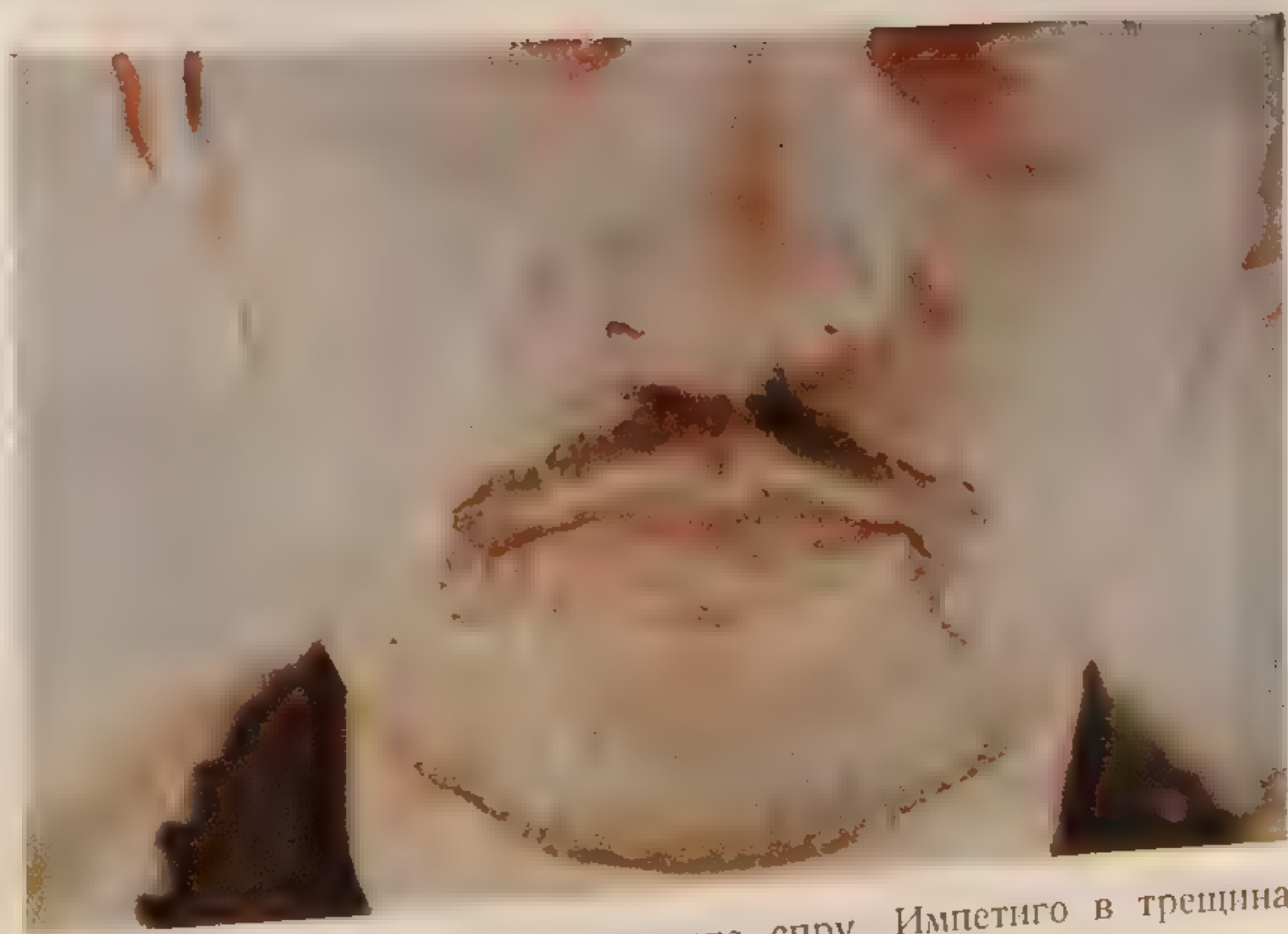
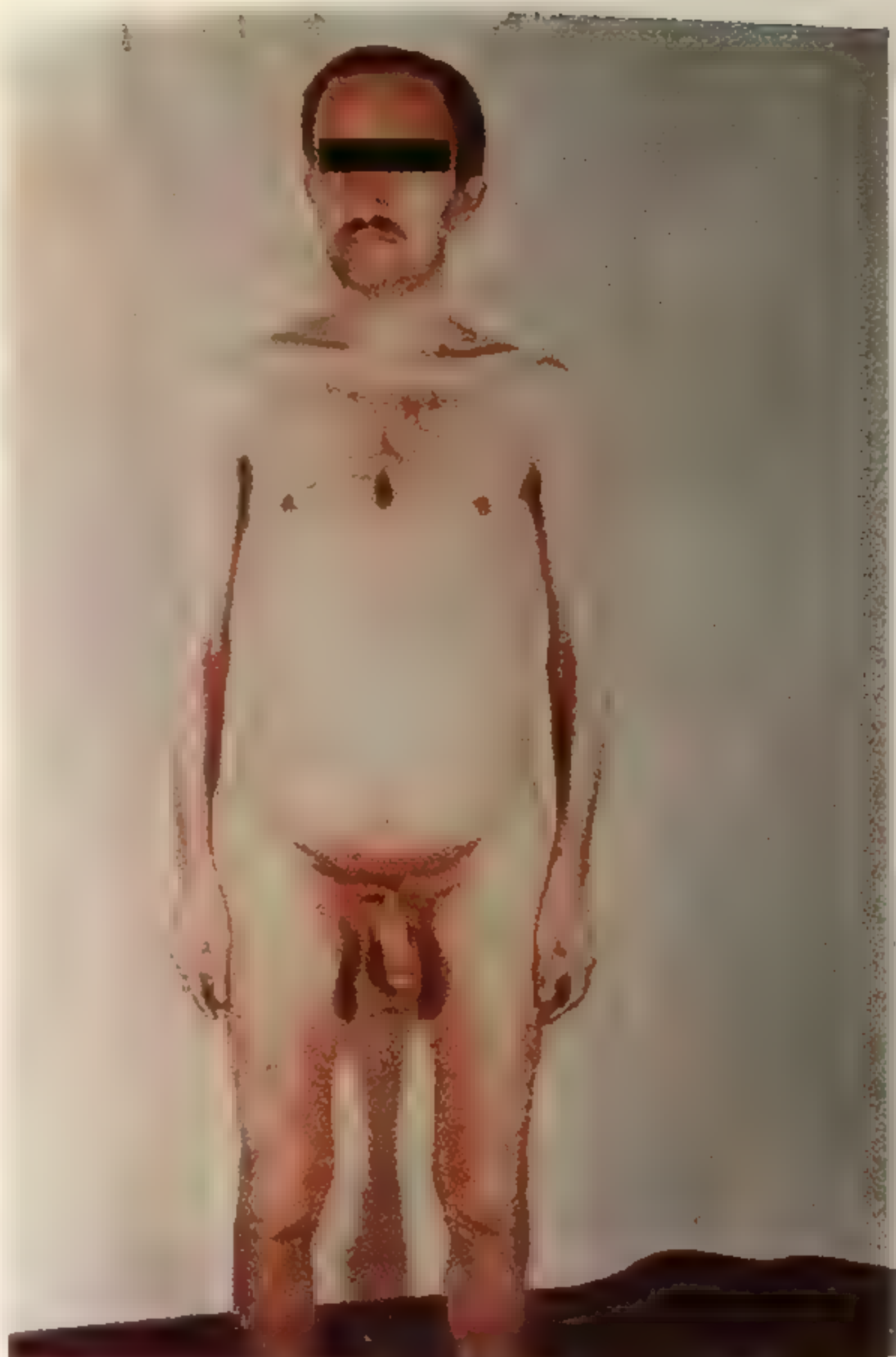


Рис. 123. Пигментация больного, страдающего спру. Импетиго в трещинах угла рта



нающий аддисоновую пигментацию. По краям этих пятен располагается ороговевший, шелушащийся слой. Этиология данного заболевания еще не выяснена. Заболевание не сопровождается признаками болезни. Распознавание этого меланоза не представляет никаких трудностей для дерматологов. Отсутствие симптомов, характерных для аддисоновой болезни, облегчает постановку диагноза.

Acanthosis nigricans сопровождается накоплением меланина в организме. Данное заболевание носит доброкачественный характер в молодом возрасте, а у пожилых больных обнаруживается злокачественная опухоль в брюшной полости. Пигментация кожи и слизистых оболочек в начале заболевания ничем не отличается от аддисоновой пигментации кожи. Позже, когда возникают гиперкератоз и папилломатозное разрастание пигментированных участков кожи, уже нетрудно поставить правильный диагноз. Ввиду того, что злокачественная опухоль сопровождается слабостью и истощением больных, порой возникают большие диагностические трудности. В сомнительных случаях диагноз решается при помощи гистологического исследования высеченного участка кожи: при акантозе мы видим, что накопление меланина происходит в тяжело заболевшей коже, тогда как меланоз при аддисоновой болезни обнаруживается в здоровых участках кожи.

Мышьяковистый меланоз может возникнуть в том случае, если больной в течение длительного времени принимал препараты пятивалентного мышьяка. В этом случае больные страдают от хронических поносов, у них наблюдаются признаки неврита и обнаруживается гиперкератоз на ладонях и подошвах. Диагноз решается выявлением большого количества мышьяка в коже, волосах и ногтях.

Меланоз при склеродерме обычно является умеренным. При склеродерме имеются настолько характерные изменения кожи, что постановка диагноза обычно не представляет никаких трудностей.

Пеллагра встречается у нас в Венгрии редко, поэтому ее редко приходится иметь в виду при дифференциальной диагностике аддисоновой болезни. Пигментация при пеллагре наиболее сильно выражена в области кистей и запястий: кожа грубая, сухая, язык — огненно-красный и набухший. Диагноз пеллагры легко можно поставить на основании этих признаков, далее, постоянных поносов и психических расстройств. Все патологические изменения при пеллагре хорошо реагируют на введение амида никотиновой кислоты.

Заболевания с отложением других пигментов обычно не причиняют трудности при дифференциальной диагностике.

Среди этих заболеваний бронзовая окраска кожи при гемохроматозах — в результате отложения гемосидерина — иногда очень напоминает пигментацию при аддисоновой болезни («бронзовой» болезни). Дифференциально-диагностические трудности могут возникнуть только в начале заболевания, когда выраженная слабость и бронзовая окраска кожи больных могут ввести врача в заблуждение. Когда пигментное нарушение привело уже к циррозу печени и поджелудочной железы, тогда диагноз можно поставить очень легко на основании наличия у больных асцита, сахарного («бронзового») диабета. Гемосидерин дает реакцию берлинской лазури при внутрикожном введении феррицианида калия. Отрицательная кожная проба еще не говорит против диагноза гемохроматоза. Надо знать, что при гемохроматозах, помимо гемосидерина, в коже может накапливаться также и меланин. Таким образом, меланин может затушевывать реакцию берлинской лазури, а возможно, что внутрикожная проба была проведена в таком месте, где в коже не содержался гемосидерин, только меланин.

Серовато-черная пигментация при *хроническом отравлении свинцом* или препаратами висмута располагается исключительно на деснах в полости рта («свинцовая кайма», «висмутовая кайма»).

В настоящее время уже редко наблюдается пепельно-серое окрашивание кожи от применения препаратов соли серебра с лечебной целью. В те времена, когда для лечения спинной сухотки применялись пилюли нитрата серебра, врачи часто могли наблюдать явления *аргироза* (аргирии).

При синдроме *Пейца—Йегерса* обнаруживаются полипы в кишечном тракте.

Дифференциальная диагностика от заболеваний, сопровождающихся астенией

Больные неврастенией легко утомляются. Утром они встают усталыми и усталость исчезает к вечеру. Эти больные имеют плохой аппетит, в результате чего худеют. Кровяное давление и основной обмен низки. Кожа у этих больных не пигментирована.

Гипотония у них не усиливается при вставании. Проба Кутлера отрицательная и выделение 17-кетостероидов остается нормальным. Некоторые авторы считают, что при психостении имеется недостаточность коры надпочечников. Мы не располагаем ни клиническими, ни лабораторными данными, подтверждающими подобное предположение. Такое состояние отличается от аддисоновой болезни теми же признаками, как неврастения.

Диагноз *myasthenia gravis*, сопровождающейся сильно выраженной усталостью, решается одной инъекцией простигмина.

Период реконвалесценции после хронических инфекционных заболеваний, острых инфекционных заболеваний или оперативных вмешательств сопровождается выраженной усталостью больных. Анамнез, тщательное наблюдение и специальные приемы диагностики позволяют поставить правильный диагноз. То же самое касается злокачественных опухолей.

Дифференциальная диагностика от заболеваний, приводящих к гипонатриемии

Имеются редкие формы нефритов, где тяжело повреждаются почечные каналцы, в результате чего организм теряет большое количество ионов Na и Cl. Такая клиническая картина известна в литературе под названием *нефрита с потерей солей (salt losing)* (Торн и сотр., 1944). В сущности, речь здесь идет о приобретенной форме «синдрома Seabright Bantam», когда минералокортикоиды потеряли возможность оказывать влияние на реагирующий орган, т. е. канальцевый эпителий. Иными словами, в организме имеется и функционирует гормон, ретинирующий Na, но периферия не в состоянии реагировать на воздействие этого гормона. Результатом такого положения будет возникновение шокоподобного состояния, похожего на аддисоновый кризис, в сопровождении гемоконцентрации, впрочем почечная функция долго сохраняется. При данном заболевании, в противоположность аддисоновой болезни, ацетат дезоксикортикостерона не оказывает никакого влияния на потерю солей, наоборот, переполнение «продырявленной бочки» поваренной солью является эффективным мероприятием.

В клинике известно много состояний, при которых организм в результате усиленной потери поваренной соли по внепочечным причинам находится в шокоподобном состоянии и позже, по мере ухудшения почечной функции, возникает азотемия. Профузные поносы, рвота в результате постоперативной динамической кишечной непроходимости, высокая закупорка тонкого кишечника, илеостомия, диабетический ацидоз — все это приводит к гипонатриемии и гипохлоремии, т. е. к таким изменениям в организме, которые совпадают с изменениями электролитного обмена при аддисоновой болезни. При дифференциальной диагностике в этих случаях нам очень помогает тщательно собранный анамнез.

Среди характерных для *спру* симптомов потеря веса и низкая сахарная кривая являются общими с симптомами аддисоновой болезни. Если мы учтем, что на основании гиперхромной анемии имеется известная родственная связь между *спру* и злокачественной анемией и что изучение злокачественной анемии привело Аддисона к открытию названного по его имени заболевания, то можно себе представить, что иногда возникает необходимость дифференцировать *спру* от аддисоновой болезни.

ОСТРАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ СИНДРОМ УАТЕРХАУЗ—ФРИДЕРИХСЕНА

(*Purpura fulminans. Аноплексия коры надпочечников*)

Под этим термином мы понимаем недостаточность коры надпочечников главным образом у молодых людей, на почве тяжелых инфекционных заболеваний, с очень острым течением и почти всегда смертельным исходом. В литературе в виде исключения встречаются случаи, заканчивающиеся выздоровлением (Пибади, 1943; Кинсман и сотр., 1946). У взрослых встречается редко.

Первый случай *purpura fulminans* был отмечен Беклером в 1894 году. Липпель дал характеристику заболеванию как клинической единице в 1901 году. Заслугой Уатерхауза является то, что он в связи с собственным наблюдением собрал все случаи, опубликованные в литературе (1911). Фридерихсен (1917) дал подробный обзор клинической картины заболевания. До пятидесятых годов были известны всего 150 случаев заболевания. За 28 лет нам удалось диагностировать 2 случая заболевания у взрослых.

Заболевание встречается у обоих полов приблизительно в одинаковой мере.

Этиология. Обнаруживается кровоизлияние в корковом и нередко мозговом слоях обоих надпочечников, вызванное различными воздействиями или заболеваниями. Апоплексия обоих надпочечников у новорожденных является следствием большей частью асфиксии или применения щипцов и качания с целью прекратить асфиксию, которые представляют собой тяжелую травму для полнокровных надпочечников. В части случаев обнаружили врожденный сифилис.

Наиболее частой причиной в детском возрасте и у взрослых является менингококковая или реже стафилококковая септикемия. Во время второй мировой войны в связи с менингококковой эпидемией было отмечено несколько случаев данного синдрома у солдат (Томас, 1943). Были отмечены случаи апоплексии коры надпочечников в связи с гриппом, инфекциями, вызванными гемолитическим стрептококком, пневмококком и дифтерийной палочкой, далее, в связи с полиомиелитом (Эгертер, 1936; Фирор, 1937; Куншtedтер, 1939; Леон, 1941; Линдсен и сотр., 1941; Райт и сотр., 1946; Гинандес и сотр., 1947). Со времени введения гепарина в современное лечение были отмечены случаи апоплексии коры надпочечников во время лечения (Вердонк, 1947), так что применяя гепарин для лечения тромбозов надо учитывать возможность такого осложнения. Некоторые считают, что наиболее частой причиной синдрома Уатерхауз—Фридерихсена у взрослых является тромбоз надпочечниковых вен. Кровоизлияние в надпочечники бывает всегда проявлением общей кровоточивости (капилляротоксикоза).

Заболевание имеет молниеносное течение и в большинстве случаев заканчивается смертью в течение первых двадцати четырех часов.

Апоплексия надпочечников новорожденных сопровождается высокой температурой, цианозом, учащением дыхания и судорогами всего тела. Заболевание обычно разворачивается настолько быстро, что нет времени для образования кожных кровоизлияний.

В детском и взрослом возрастах довольно характерным является анамнез. Лихорадочные больные жалуются на головные боли, боли в мышцах, тошноту, поносы и разлитые боли в области живота. Лихорадочное состояние, связанное с основным заболеванием, постепенно повышается до крайней точки. В это время обычно бросаются в глаза цианоз и точечные — позже сливающиеся друг с другом — кровоизлияния. Кровяное давление падает до низких цифр. Такое состояние больных усугубляется возникновением тяжелых симптомов со стороны центральной нервной системы в течение следующих 2—3 часов: скованность затылка, раздражительность, судороги и под конец ступорозное состояние и кома.

Для проведения лабораторных анализов обычно нет времени. Почти во всех случаях отмечается лейкоцитоз. Анализ повышенного содержания остаточного азота крови обычно попадает в руки врача уже после смерти боль-

ного. Гипогликемия наблюдается часто. Больные обычно не доживают до развития нарушений электролитного обмена. Результат гемокультуры большей частью положителен, но попадает в руки врача поздно.

Главным признаком инфаркта надпочечников является усиливающаяся боль в области живота. Точка наиболее выраженных болей расположена сбоку от пупка (без защитного напряжения мышц).

Редко удается поставить диагноз у живого больного. Если менингококковая или стрептококковая септикемия осложняется вазомоторным коллапсом в сопровождении кожных кровоизлияний, то надо думать о синдроме Уатерхауз—Фридерихсена. Определение абсолютного числа эозинофилов может иметь диагностическое значение. Вместо нормальных 100—300 эозинофилов в каждом кубическом миллиметре крови при септикемии обнаруживаются всего 5—10 эозинофилов в таком же количестве крови. Если число эозинофилов нормализуется при одновременном ухудшении состояния больного, то диагноз апоплексии надпочечников весьма возможен.

С развитием хирургической техники все чаще производятся оперативные вмешательства на надпочечниках, в результате чего участились случаи острой недостаточности надпочечников. Не диагностика, а профилактика этих осложнений является трудной задачей медицины.

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРФУНКЦИЕЙ КОРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ ГИПЕРКОРТИКАЛИЗМ

В отношении происхождения заболевания нам следует знать, что различаются две формы гиперфункции коры надпочечников: одна — церебропитуитарная, известная под названием болезни Кушинга или гипофизарного базофилизма, о которой мы уже говорили, и другая — периферическая glandулярная форма, известная под названием синдрома Кушинга в отличие от болезни Кушинга. Ниже мы будем говорить о синдроме Кушинга. Если болезнь Кушинга является как бы зеркальным отображением болезни Симмондса, то синдром Кушинга представляет собой полную противоположность аддисоновой болезни.

Сущность синдрома Кушинга — это гиперфункция коркового слоя надпочечников с гиперпродукцией корковых стероидов, в результате чего в организме наступают характерные изменения обмена веществ и организм приобретает выраженный мужской характер. Из этого определения следует, что клиническая картина заболевания во многом зависит от того, идет ли речь о заболевании мужчины или женщины. Естественно, что синдром Кушинга сопровождается наличием более характерного симптомокомплекса у женщин, чем у мужчин.

В симптоматологии гиперфункции коры надпочечников особо важное значение имеет «фактор времени». В зависимости от того, в какой период жизни началась гиперфункция коры надпочечников, могут развиваться самые разнообразные заболевания в смысле клинической картины. Если патологический процесс начался еще во внутриутробной жизни до пяти месяцев, например на 11—12 неделе, то развивается т. н. женский псевдогермафродитизм (термин «женский» означает характер гонад). Если этот же патологический процесс начинается в конце внутриутробной жизни или

вскоре после родов, то результатом будет преждевременное половое созревание, которое немного отличается у мальчиков и девочек. Если патологический процесс начинается после пубертатного периода, то разворачивается либо полная форма гиперкортикализма, т. е. синдром Кушинга, или неполная форма под названием кортико-(адрено-)генитального синдрома, и может быть стероидный диабет, «диабет бородатых женщин», далее, «первичный альдостеронизм», открытый за последние годы.

Из вышесказанного ясно, что различные формы гиперкортикализма являются едиными с точки зрения патогенеза, но отличаются по клинической картине и требуют различного диагностического подхода.

Уже из вышесказанного следует, что гиперкортикализм может начинаться в любом возрасте жизни. У женщин он встречается несколько чаще, чем у мужчин.

В случае гиперкортикализма корковый слой надпочечников либо гиперплазируется, либо в нем обнаруживается опухоль. Опухоль может быть доброкачественной аденомой или злокачественной карциномой. При врожденной гиперфункции коры надпочечников отмечается диффузная или узловатая гиперплазия надпочечников (патогенез этих форм будет изложен в следующей главе). Синдром Кушинга чаще возникает на почве аденомы, в то время как кортикогенитальный синдром чаще наблюдается в сопровождении аденокарциномы. Бывает, что со стороны надпочечников не отмечается никаких патологических изменений. В этих случаях всегда надо думать о такой возможности, что аберрированные части коры, возможно, не были отмечены патологоанатомом. Есть и другая возможность. Во многих случаях вирилизма было отмечено (*Бростер* и сотр., 1933), что определенные клетки коры надпочечников окрашиваются при окраске с *ronseau-fuchsine* в яркий цвет. Не отмечается такой окраски ни у здоровых, ни при опухолях, не сопровождающихся вирилизмом. Может быть, окраска связана с андрогенными стероидами и вирилизм зависит не от гиперплазии или опухоли коры, а от наличия фуксинофильной грануляции. Специфичность окраски этим фуксином не подтвердилась в работах многих авторов.

В случаях карциномы вилочковой, предстательной, поджелудочной желез и бронхов можно наблюдать (очень редко) образования симптомокомплекса, напоминающего гиперкортикализм. *Томпсон* и сотрудники собрали до 1943 года три случая карциномы вилочковой железы в сопровождении гиперкортикализма. В монографии *Пашкиса* и сотрудников (1954) фигурируют тоже только три случая, несмотря на то, что в работе *Хаббл* упоминается очень интересный, по счету четвертый случай, где у мужчины одновременно развился синдром Кушинга и карцинома вилочковой железы. Этот случай представляет особый интерес потому, что в семье больного встречались псевдогермафродитизм и преждевременное половое созревание.

В настоящее время мы не можем еще дать ясного ответа на вопрос, какое отношение имеет синдром Кушинга к изменениям передней доли гипофиза, выявленным в определенной части случаев. В этих случаях в передней доле наблюдаются либо базофильная аденома, либо размножение базофильных клеток. *Кушинг* считает, что первичными являются изменения гипофиза и корковые изменения носят только вторичный характер. На вскрытии в 4% случаев (без специального подбора) можно было обнаружить базофильную аденому без каких-нибудь признаков гиперкортикализма. С другой стороны, известно, что болезнь Кушинга на почве базофильной аденомы не должна

сопровождаться в обязательном порядке гистологически обнаруживаемыми изменениями в корковом слое надпочечников. Некоторые авторы предполагают наличие обратной взаимосвязи: они считают, что первичной всегда является гиперфункция коры надпочечников, в результате чего и возникает гипофизарный базофилизм. Несомненно, что при синдроме Кушинга всегда можно наблюдать отмеченную *Круком* (1935) гиалиновую дегенерацию базофильных клеток передней доли гипофиза. То, что это является действительно дегенерацией или накоплением коллоида, выработанного базофильными клетками, окончательно еще не решено. Имеются отдельные литературные данные (*Гольден* и сотр., 1950; *Лакёр*, 1950), утверждающие, что под влиянием АКТГ и кортизона возникает дегенерация по типу *Крука*. Мы считаем все же более правдоподобным гипофизарное происхождение болезни Кушинга, основанное на явлении гиперпродукции АКТГ. В этих случаях, однако, следует учитывать возможность повышенной чувствительности надпочечников в отношении АКТГ.

Большинство клинических форм гиперкортикализма характеризуется увеличением количества 17-кетостероидов андрогенного действия (*Месон* и сотр., 1950). Данное увеличение не является одинаковым для всех форм. Умеренное увеличение или даже нормальное содержание 17-кетостероидов встречается в случаях синдрома Кушинга на почве гиперплазии или аденомы (20—24 мг в сутки). При адреногенитальном синдроме наблюдается более сильное увеличение выделения 17-кетостероидов (30—60 мг в сутки). При чрезмерном выделении всегда надо иметь в виду возможность рака коры надпочечников. В нашем случае рака надпочечников выделение в сутки равнялось 600 мг. В литературе выделение в этих случаях колеблется от 60 до 2100 мг в сутки.

Различные формы гиперкортикализма отличаются друг от друга не только количеством выделенных 17-кетостероидов. Различные соединения из группы 17-кетостероидов андрогенного действия выделяются по-разному в случаях отдельных форм. При помощи хроматографирования или осаждения дигитонином легко разделяется нейтральная кетоновая фракция на 3-альфа и 3-бета-кетостероиды. В случаях гиперкортикализма на почве гиперплазии увеличивается содержание почти исключительно 3-альфа-фракции, которая не осаждается дигитонином. Наоборот, в случаях опухолей и особенно раков осаждаемая дигитонином бета-фракция значительно превышает нормальные 10% (20—50%).

В силу трудоемкости и дороговизны колонная хроматография еще не получила распространения в клинической практике. В наших опытах мы могли убедиться в диагностической ценности этого способа (*Юлес* и сотр., 1960). У 43-летней больной был поставлен диагноз кортикогенитального синдрома на основании усиливающегося гирсутизма, повышенного выделения общих 17-кетостероидов (18 мг/24 часа) и данных рентгеновского исследования при помощи периренальной инсуффляции. Правый надпочечник оказался атрофированным. На операции, через два дня, была обнаружена гиперплазия коры левого надпочечника. Удалили правый надпочечник целиком и 2/3 левого надпочечника. Несмотря на это, состояние больной продолжало ухудшаться и гирсутизм усиливался при нормальном выделении 17-кетостероидов. В результате гипертонии возникла сердечная недостаточность. В 1959 году было проведено исследование 17-кетостероидов способом *Робинсон—Гульдена*, видоизмененным *Фаредином*. Фракциониро-

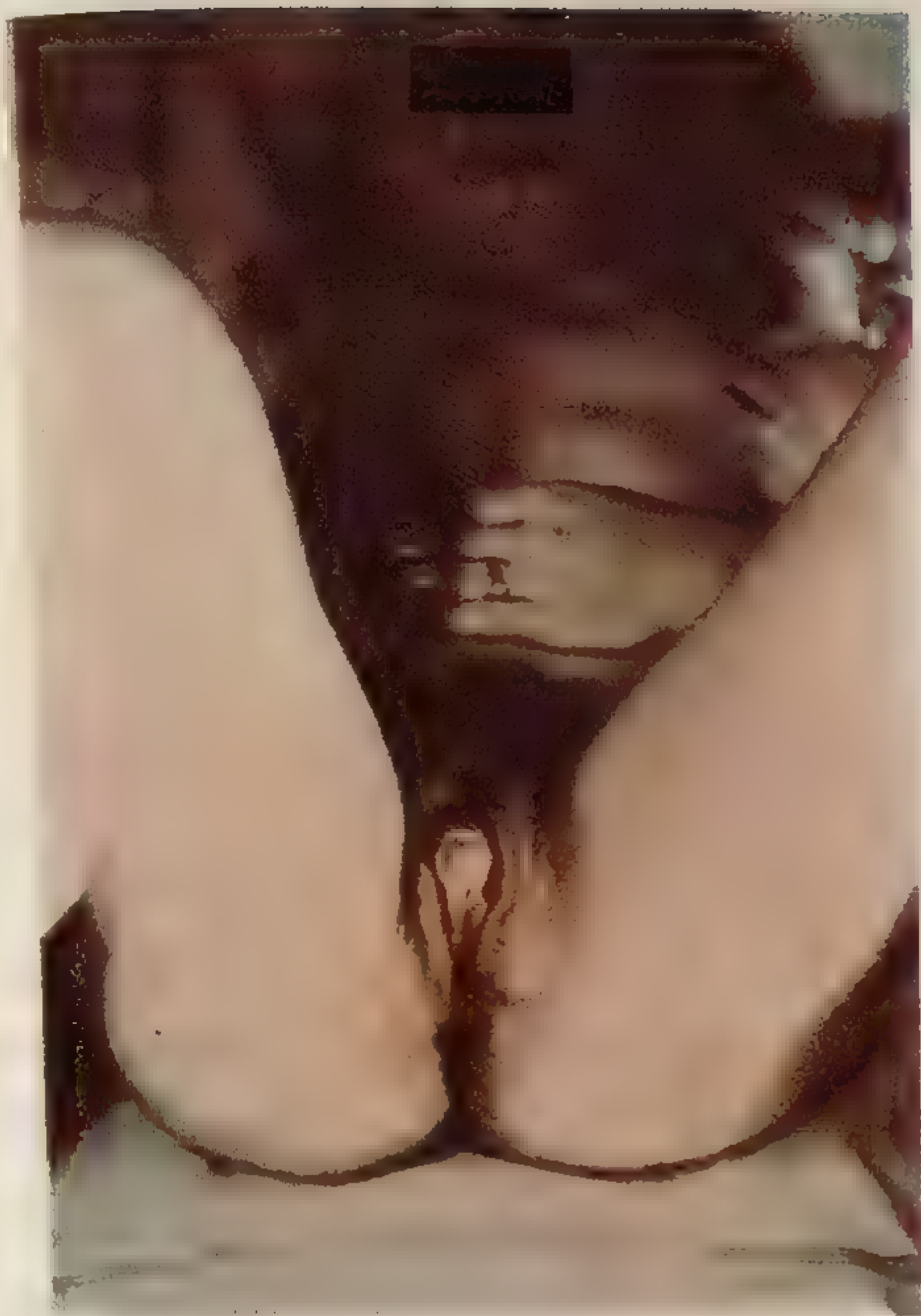


Рис. 124. Женский псевдогермафродитизм

ван
лен
ние
Ока
когда
сил
изол
эти
про
связ

17-к
всех
Куш
корт
выде
смот
прод
«гип

Г
типа
все-т
и по
лизм
анаб

Г
стоя
годы
врем
надп
но н
явля
стер
клин

Е
3 и 5
Корт
вила
кана
мафр
втор
Терм
псевд
поло

ванное определение 17-кетостероидов выявило, что при нормальном выделении общих 17-кетостероидов выделение отдельных фракций и соотношение между отдельными фракциями остались патологически измененными. Оказалось, что выделение бета-17-кетостероидов резко понизилось тогда, когда выделение альфа-фракции и особенно этиохоланолона сильно повысилось. При помощи нагрузки преднизолом или АКТГ удалось обнаружить изолированное нарушение обмена веществ этиохоланолона. Ввиду того, что этиохоланолон не обладает андрогенным влиянием, можно думать, что прогрессирующую вирилизацию у данной больной вызывает опухоль, не связанная с надпочечниками (например, овариальная арренобластома).

При гиперфункции коры надпочечников усиливается выделение не только 17-кортикостероидов. В большинстве случаев увеличивается содержание всех кортикостероидов или продуктов их обмена в моче. При синдроме Кушинга, т. е. всесторонней гиперфункции коры надпочечников (пангиперкортикализме) не усиливается выделение только эстрогенов. Усиливается выделение минералокортикоидов, оксистероидов и 17-кетостероидов. Несмотря на то, что клиническая картина синдрома Кушинга зависит от гиперпродукции оксистероидов, нельзя рассматривать заболевание просто как «гиперкортизонизм». Нет изолированного гиперкортикализма типа «S».

При кортикогенитальном синдроме усиливается выработка стероидов типа «N» (образование 17-кетостероидов азотоанаболическим действием), все-таки нередко встречаются при вирилизме диабетоподобные сахарные кривые и повышение кровяного давления. Клиническая картина гиперкортикализма отражает состояние равновесия белково-катаболических и белково-анаболических стероидов.

Гиперпродукция минералокортикоидов приводит к возникновению самостоятельного заболевания («первичному альдостеронизму»). За последние годы были отмечены переходные формы альдостеронизма, переходящие со временем в другие кортикальные синдромы. Некоторые опухоли коры надпочечников усиленно продуцируют эстрогены (Армстронг и сотр., 1948), но несмотря на то, что основной характерной чертой клинической картины является феминизация, другие кортикостероиды и главным образом 17-кетостероиды андрогенного действия тоже принимают участие в образовании клинической картины заболевания.

ЗАРОДЫШЕВАЯ ФОРМА ГИПЕРКОРТИКАЛИЗМА PSEUDONERMAPHRODITISMUS FEMININUS SEU MASCULINUS

Если андрогенная гиперфункция коры надпочечников начинается между 3 и 5 месяцами внутриутробной жизни, то возникает псевдогермафродитизм. Кортикальная гиперфункция должна начинаться тогда, когда уже осуществилась дифференциация генитального протока, но мочеиспускательный канал и влагалище еще не отделились окончательно. Сущность псевдогермафродитизма заключается именно в том, что наружные половые органы и вторичные половые признаки не соответствуют характеру половых желез. Термины «мужской» или «женский» относятся всегда к гонадам. «Женский» псевдогермафродит всегда женщина, у которой клитор увеличен, напоминая половой член, и обнаруживается гирсутизм. «Мужской» псевдогермафродит

имеет яички, но мошонка не закрыта и мочеиспускательный канал открывается обычно на нижней части полового члена.

Псевдогермафродитизм является редким заболеванием. Встречается у 1‰ общего населения (Юнг, 1937). Пиярату и сотрудники (1957) в одном случае врожденной адренокортикальной гиперфункции обнаружили в яичках гиперплазию аберрированных частей коры надпочечников. Фехер и сотрудники (1957) обнаружили овариальный гипертекз в случае семейного женского псевдогермафродитизма.

В этиологии женского псевдогермафродитизма несомненно играет роль рецессивная наследственность. Такое предположение получает подтверждение также и в нашем случае

(рис. 124). Младшая сестра больной и одна из ее теток по материнской линии тоже были псевдогермафродитками. Про вторую тетку она знает, что последняя находится в «любовной связи» с одной женщиной.

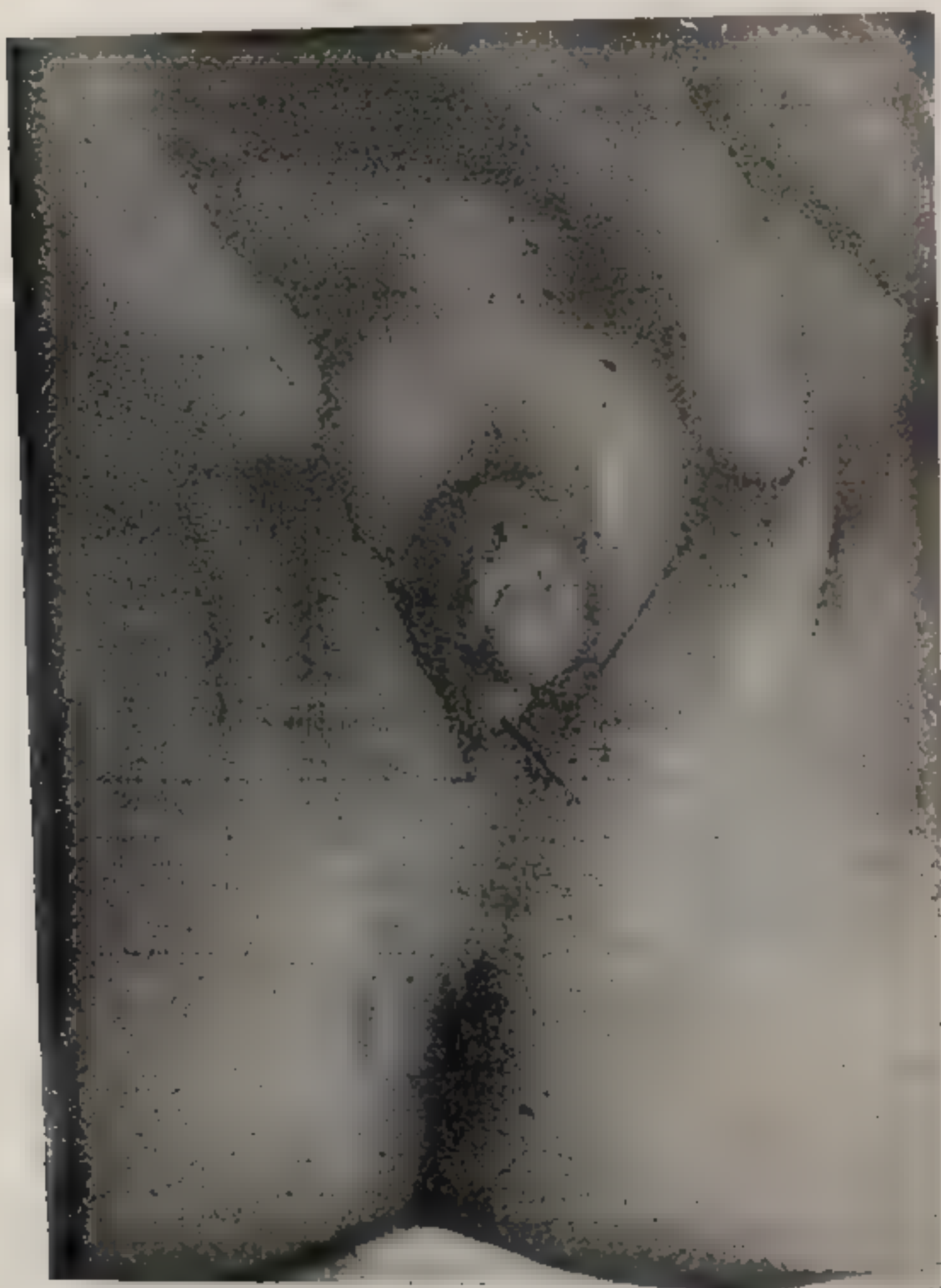


Рис. 125. Наружные половые органы девочки с женским псевдогермафродитизмом. Случай, оперированный проф. Бабичем

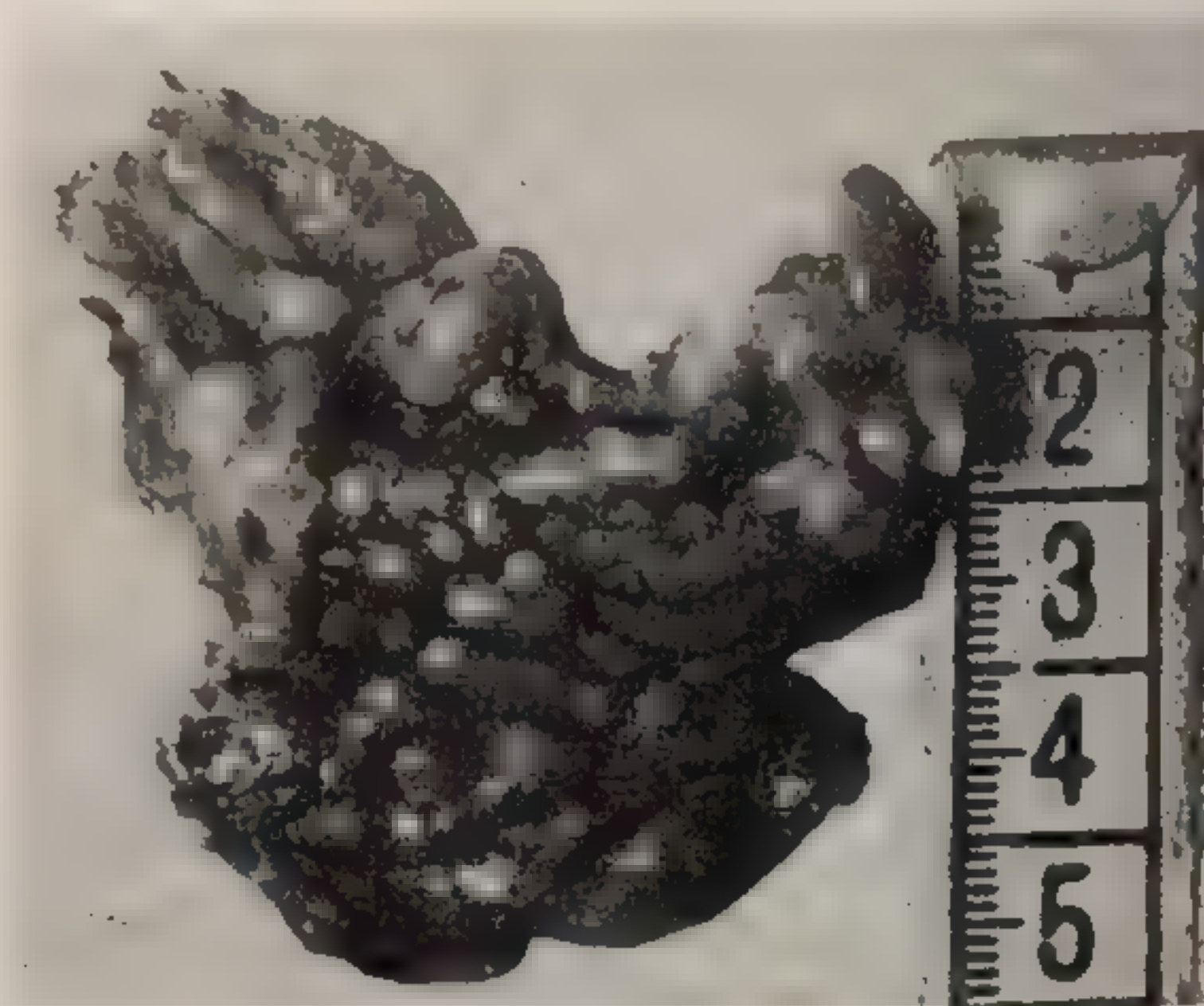


Рис. 126. Удаленный гиперплазированный левый надпочечник девочки с рис. 125

В настоящее время уже много известно относительно сущности заболевания — о *патогенезе* врожденной гиперплазии коры надпочечников. По данным новейших исследований, в основе заболевания лежит нарушение образования гидрокортизона в результате недостаточности энзиматической функции коры надпочечников. Синтез глюкокортикоидов идет по неправильному пути; блокируется превращение 17-гидроксиprogестерона в compound F. Вместо этого соединения образуются продукты обмена, обладающие андрогенным влиянием. Вследствие недостаточной выработки гидрокортизона усиливается секреция АКТГ. Усиленное влияние АКТГ, ввиду нарушений ферментативных процессов, стимулирует — в гипоплазированном корковом слое надпочечников — секрецию только 17-кетостероидов и патологических стероидов (например, прегнантриола). Все эти изменения сопровождаются вирилизацией. Если вирилизация уже рано возникает у женского зародыша,

то образуется женский гермафродитизм (Уилкинс и сотр., 1950, 1952; Бартер и сотр., 1951; Келли и сотр., 1952; Бонджованни, 1953).

Женский псевдогермафродитизм имеется уже в момент рождения, и нередко трудно определить в этих случаях пол новорожденного. Клитор увеличивается и, располагаясь в верхней части вульвы, напоминает половой член. Ввиду того, что корковая гиперфункция началась еще до полного разделения мочеиспускательного канала и влагалища, остается мочеполовой синус различной величины. Чаще всего небольшой мочеполовой синус открывается, напоминая гипоспадию, у корня увеличенного клитора. Если гиперкортикализм начался еще до превращения Мюллеровского бугорка в трубку, то нет сообщения между уретрой и влагалищем. Кроме увеличения клитора, бросается в глаза, что сильно развитые большие срамные губы покрывают рудиментарные малые срамные губы (рис. 125, 126).

Больные женским гермафродитизмом быстро развиваются после рождения. Рано вырастают волосы на лобке и в подмышечной впадине. Голос становится ниже, больные ведут себя как девочки, страдающие от раннего адреногенитального синдрома. Усиливается выделение 17-кетостероидов. Так как эпифизарные фуги закрываются рано, несмотря на начальный бурный рост, эти больные все же остаются низкорослыми или карликами.

Помимо гиперфункции надпочечников, женский псевдогермафродитизм возникает в результате арренобластомы матери, андрогенной терапии во время беременности и, наконец, гестагенной терапии беременных, особенно новыми пероральными препаратами (Уилкинс и сотр., 1958; Грумбах и сотр., 1959).

Вирилизация и усиленная секреция кетостероидов особенно часто сочетается с пониженной секрецией минералокортикоидов у детей с врожденной гиперплазией (синдром Дебре—Фибигера, Дебре, 1954). Такие дети могут умереть при картине аддисонового кризиса. Они склонны к гипокалиемии. Чрезвычайно трудная и почти неразрешимая дифференциально-диагностическая задача встает перед врачом в тех случаях, когда признаки корковой недостаточности раньше возникают, чем гирсутизм. Дети страдают от рвоты, плохо едят, и врач ставит чаще всего диагноз пилороспазма. Поставить правильный диагноз может лишь тот, кто думает об этом редком заболевании. Роль недавно открытого кортикостероида, усиливающего диурез натрия, в патогенезе этого заболевания еще не выяснена (Неер и сотр., 1958).

ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ, СВЯЗАННОЕ С ГИПЕРКОРТИКАЛИЗМОМ

Адренокортикальное преждевременное половое созревание у девочек

В то время как при псевдогермафродитизме мы чаще наблюдаем гиперплазию коры надпочечников, в случаях преждевременного полового созревания чаще встречается опухоль, нередко злокачественная (Шмидт, 1924; Рейли и сотр., 1939).

Данные анамнеза мы получаем от родителей. Они рано замечают, что их ребенок быстрее растет, чем его сверстники, вырастают волосы на лобке, на лице растут усы и борода. Голос у них низкий («голос альта»). Они обжор-

ливы. Психические изменения не отмечаются. Только более взрослые девочки играют охотнее с мальчиками.

Простым *осмотром* можно различить три типа. Наиболее часто встречается *толстый тип*. Ожирение иногда достигает чрезвычайной степени, но наиболее характерными являются не размеры ожирения, а распределение жира. Жировая подушка располагается главным образом в верхней половине тела и в области живота, конечности свободны от лишнего количества жира (ожирение по типу Кушинга). Чрезвычайно характерным следует считать «блестящее», красное мужское лицо с густыми, срастающимися бровями и выпуклый, напоминающий ожирение пожилых людей «живот паука». Такие девочки напоминают голую статую Бальзака работы Родена.

Второй тип характеризуется развитой мускулатурой, выраженным оволосением и мужским типом лобка, иногда облысением по мужскому типу. Эти девочки выглядят как мальчики. При этом типе особенно заметны увеличенный клитор, сильно развитые большие губы, покрывающие атрофированные малые срамные губы.

Третий тип является смесью первых двух; дети толстые и на коже живота у них отмечаются широкие пурпурно-красные атрофические полосы; картина полностью совпадает с синдромом Кушинга у взрослых (Хеймекер и сотр., 1938).

На коже видны акне («прыщики» у подростков).

Все формы характеризуются ускоренным темпом роста в начале заболевания. Ребенок как бы несется быстрым темпом к пубертатному периоду и, достигая его преждевременно, вдруг останавливается в развитии. Дети, вначале высокие, остаются низкорослыми из-за раннего закрытия эпифизарных фуг. Они растут непропорционально; верхняя половина тела сильно развита и составляет контраст с короткими, толстыми нижними конечностями.

На рентгене обнаруживается, что возраст по точкам окостенения опережает настоящий возраст больных детей.

Опухоль не прощупывается. При пальпации живота больные иногда ощущают болезненную чувствительность в поясничной области. Околопочечное вдувание иногда решает диагноз; применяется только у более взрослых детей.

Часто наблюдается умеренное увеличение размеров сердца, связанное отчасти с гипертонией. Элизальде (1936) отмечал кровяное давление, равное 150/90 мм ртутного столба у трехлетней девочки.

Со стороны электрокардиограммы отмечается отклонение электрической оси сердца влево, иногда сопровождающееся расстройством реполяризации отчасти из-за высокого стояния диафрагмы, отчасти в результате гипертонии.

Основной характерной чертой симптоматики заболевания является *преждевременное половое созревание с мужскими чертами (преждевременное половое созревание по гетерологическому типу)*. В большинстве случаев речь идет о ложном преждевременном половом созревании, т. к. развитие гонад отстает от преждевременного развития наружных половых органов. Месячные могут появляться рано (Уалтерс и сотр., 1943), но обычно рано прекращаются. Менструальное кровотечение не обильное и беспорядочное. Это вполне естественно, ведь андрогенные кетостероиды нарушают функцию эстрогенов. Грудные железы плохо развиваются и при толстом типе в них содержится главным образом жировая ткань. Преждевременное половое созревание не сопровождается пробуждением либидо у этих детей. Волоса-

тые, старческого вида дети с выраженным клитором с точки зрения полового интереса остаются детьми.

В умственном отношении они развиты соответственно их возрасту. Более взрослые дети, осознав отличие между ними и их товарищами, становятся замкнутыми и избегают общих спортивных игр и пр.

Среди данных лабораторного исследования повышенная секреция 17-кетостероидов является постоянным признаком заболевания. Часто встречается полицитемия. Иногда наблюдается гипергликемия и глюкозурия.

Адренокортикальное преждевременное половое созревание у мальчиков

Адренокортикальное преждевременное половое созревание у мальчиков встречается реже, чем у девочек. Первый случай данного заболевания был описан Линзером в 1903 году; позже Гутри и сотрудники наблюдали и описали второй случай адреногенитального преждевременного полового созревания у мальчика (1907).

Ускоренный темп роста может начинаться в любое время после рождения. В одном случае половой член увеличивался у шестимесячного грудного ребенка; в годовалом возрасте было произведено определение возраста по точкам окостенения, по которому ребенку можно было дать 5 лет, и в этом же возрасте половой член и предстательная железа имели такие размеры, как у 18-летнего молодого человека.

При собирании анамнеза родители тревожно переживают преждевременное половое созревание своего ребенка. Они скоро обнаруживают большой половой член, развитую мошонку и рост волос на лобке.

При осмотре бросается в глаза высокий рост и развитая мускулатура этих детей («геркулесовы дети») (Вебер, 1926). Величина полового члена, как у взрослых. В мошонке располагаются развитые, более мягкой консистенции яички. В этих случаях мы говорим о *macrogenitosomia praecox*. У них вырастают усы, борода, брови густые, срастающиеся посередине. Волосы нередко вырастают и на верхней части лба. Лобок развит, как у взрослого мужчины. Адренокортикальное преждевременное половое созревание у мальчиков является *гомологичным типом*, т. е. речь идет о преждевременной и чрезмерно выраженной вирилизации. Такой случай был отмечен Линзером (1903).

Реже встречается т. н. *толстый тип*, где выраженное ожирение скрывает развитую мускулатуру. Лицо круглое, красное с хорошим тургором кожи. Лицо больше напоминает черты взрослого мужчины, чем детское лицо больных синдромом Фрелиха. На шее часто обнаруживается липома («горб верблюда»). Жировая подушка хорошо развита на плече и в плечевой области, в то время как кисти и ноги не большие и не толстые (Гутри и сотр., 1907).

В литературе упоминаются случаи, напоминающие по клинической картине синдром Кушинга у взрослых (Фарбер и сотр., 1943).

Ввиду того, что преждевременное половое созревание у мальчиков является *гомологичной преждевременностью*, в этих случаях чаще можно наблюдать гонады, рано начинающие функционировать. Правда, полное половое созревание до сперматогенеза и в этих случаях наблюдается редко (Лиссер, 1933; Кахилл и сотр., 1942). Половой интерес может рано проявляться у этих

больных. В доказательство приводим случай восьмилетнего ребенка с адрено-генитальным преждевременным половым созреванием, который заразился венерическим заболеванием во время полового акта (Майнцер, 1935). Возраст по окостенению опережает настоящий возраст больных.

При помощи специальных методов рентгеновского исследования — периренального вдувания воздуха, ретроградной или внутривенной пиелографии — можно обнаружить наличие и определить место расположения опухоли. В случаях, напоминающих синдром Кушинга, можно наблюдать тяжелый остеопороз. В этих случаях всегда образуются широкие, атрофические полосы кожи.

Умственное развитие этих детей соответствует их возрасту и идет вслед за физическим и половым развитием.

Лабораторные данные. Сахарные кривые остаются нормальными или получают диабетический характер в определенной части случаев. Усиливается выделение 17-кетостероидов и эстрогенов. Часто наблюдается полицитемия, что указывает на участие в процессе передней доли гипофиза.

ГИПЕРКОРТИКАЛИЗМ ВЗРОСЛЫХ

Данное заболевание, как и все до сих пор изложенные формы, тоже возникает на почве гиперплазии или опухоли коркового слоя надпочечников. Центральное место в клинической картине этого заболевания у женщин занимает вирилизация, в то же время у мужчин, хотя и встречаются случаи «чрезмерного приобретения мужских признаков», все же чаще наблюдается феминизация.

Гиперкортикализм у женщин встречается чаще, чем у мужчин (Кахилл, 1938). Наблюдается в любом возрасте от пубертатного до климактерического периода и редко после климакса. Умеренная вирилизация после климакса считается почти физиологической и является запоздалой формой базофильных эпизодов. Заболевание наиболее часто поражает людей в возрасте от 20 до 40 лет.

Гиперкортикализм у женщин проявляется в двух видах, которые не отличаются резко друг от друга. Одна форма является т. н. адрено- или кортикогенитальным синдромом, где резко увеличивается содержание в организме 17-кетостероидов андрогенного действия, оказывающих анаболическое влияние на азотистый обмен. Второй формой является синдром Кушинга, при котором клиническая картина образуется из признаков гиперпродукции 17-кетостероидов андрогенного действия, глюкокортикоидов азото-катаболического действия и, в меньшей степени, минералокортикоидов.

Женский кортикогенитальный синдром (Надпочечниковый вирилизм)

В результате усиленной выработки 17-кетостероидов андрогенного действия более выражено выступают мужские вторичные половые признаки и одновременно с этим понижается женская половая функция, которая позже может полностью прекратиться. Женские половые признаки отодвигаются



Рис. 127. Кортикогенитальный синдром



а) кортикогенитальн

на задний план.
как при врожд

На что жал
они обращаютс

Вторая из ос
тяжело пережи

ства прыщико
лицо больных.

и вырастании
Следы электрич

и так уже изур
Если замкнута

то она с драма
живаний этих

Физическое
них развиты по

венность тела.
гирсутизм. Вып

обычно густые
127). Рано нач

чинается с крь
крывается груб



a



6

Рис. 128

а) кортикогенитальный синдром, б) облысение при кортикогенитальном синдроме происходит по мужскому типу

на задний план. В части случаев, по-видимому, имеется такой же механизм, как при врожденной гиперплазии надпочечников (см. там).

На что жалуются больные? По поводу появления волосатости на лице они обращаются сперва к дерматологу или косметику.

Вторая из основных жалоб больных тоже связана с кожей лица. Они очень тяжело переживают «нечистоту» кожи лица, т. е. образования на ней множества прыщиков. Акне обычно заживают, оставляя рубец, уродующий лицо больных. Все жалобы больных концентрированы на изменении кожи и вырастании волос. Эпиляция не помогает при таком грубом гирсутизме. Следы электрической эпиляции только усиливают неприятное впечатление и так уже изуродованного следами акне лица. Больные начинают бриться. Если замкнутая больная вдруг начинает откровенно говорить с врачом, то она с драматической силой раскрывает всю глубину психических переживаний этих женщин из-за изменения внешности лица.

Физическое обследование. Упитанность больных нормальная. Мышцы у них развиты по мужскому типу. Потеряна женская округлость и вся женственность тела. Наиболее выдающимся признаком является выраженный гирсутизм. Вырастают грубые усы и борода (рис. 131). Волосы на голове обычно густые и тонкие, ими зарастает и лоб. Вырастают бакенбарды (рис. 127). Рано начинают выпадать волосы по мужскому типу; облысение начинается с крышки черепа (в виде тонзуры) и со лба (рис. 128). Тело покрывается грубым волосяным покровом. Волосы на лобке и в подмышеч-



Рис. 129. Кортикогенитальный синдром

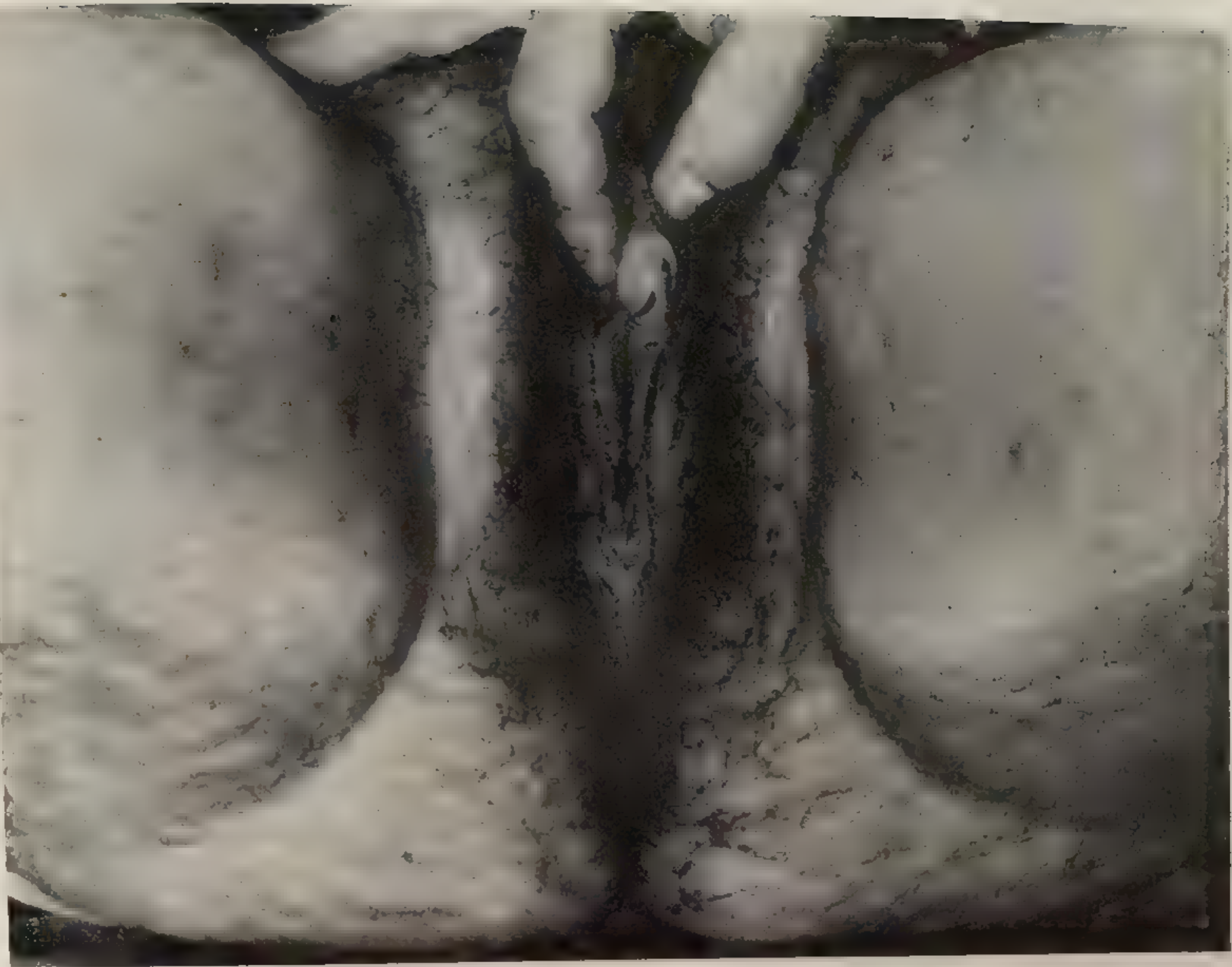


Рис. 130. Гипертрофированный клитор больной с рис. 129

ной впадине, а также в области околососкового кружка, между грудными железами, по внутренней части бедер и по разгибательной поверхности ног и предплечья сильно развиты (рис. 129).

Акне наблюдаются главным образом на коже лица, спины, груди. Кожа на ощупь грубая, при осмотре имеет жирный отблеск.

Грудные железы становятся вялыми и скоро атрофируются.

Нижние конечности принимают положение О мужского типа, вместо физиологического для женщин положения Х, в результате чего бедра стоят параллельно. Данное обстоятельство вместе с исчезновением бедренной подкожной жировой подушки еще больше усиливает мужской характер внешности.

Изменения наружных половых органов вместе с гирсутизмом и образуют наиболее характерные особенности кортикогенитального синдрома (Рейли и сотр., 1939; Кахилл и сотр., 1942; Прайт и сотр., 1945; Шерешевский и Васюкова, 1948). Клитор увеличивается и напоминает половой член (рис. 130). Большие срамные губы часто гипертрофируются и сильно пигментированы; малые губы атрофичны. Матка и яичники уменьшаются в объеме (признак дефеминизации).

Голос больных становится низким и хриплым.

Кроме гирсутизма, чрезвычайно характерными для заболевания являются расстройства менструального цикла вплоть до полного прекращения менструаций. Либи́до в начале заболевания понижается, потом угасает пол-

ности. В части случаев половой интерес извращается в сторону гомосексуализма. Некоторые объясняют данное явление чрезмерным преобладанием андрогенов. Имеются более правдоподобные наблюдения, подтверждающие, что половое извращение объясняется психогенными факторами.

При кортикогенитальном синдроме наблюдается отклонение в мужском направлении не только внешности и сексуальности, но обнаруживаются мужские черты и в отношении психики. Эти женщины охотно занимаются мужскими видами спорта (атлетика). Может быть, не будет преувеличением, если мы скажем, что за некоторыми мировыми спортивными рекордами, поставленными женщинами, кроется корковая гиперфункция надпочечников. Эти женщины любят просто одеваться. Они умеют упорно работать и благодаря силе воли нередко обладают способностью к выполнению руководящих функций.

По мере усиления гирсутизма наблюдаются изменения психики. У больных постепенно возникает чувство неполноценности. Под влиянием все усиливающейся депрессии больные нередко кончают жизнь самоубийством.

Физикальное исследование больных недостаточно для постановки диагноза опухоли надпочечников. Наша задача по возможности рано поставить диагноз опухоли. С этой целью мы проводим внутривенную или ретроградную пиелографию, периренальное или перисакральное вдувание воздуха и после такой подготовки делаем томографию.

Данные лабораторных исследований играют большую роль в диагностике кортикогенитального синдрома. В случае чистого надпочечникового вирилизма усиливается выделение 17-кетостероидов (Тальбо и Батлер, 1942; Тальбо и сотр., 1942; Соффер, 1947). Увеличение количества бета-фракции характеризует случаи с наличием опухоли (Джонсон и сотр., 1947). Увеличение содержания транс-дегидроандростерона наблюдается только в случае настоящих опухолей (Крук и сотр., 1939). Положительная реакция Ашхейм—Цондека говорит в пользу канцероматозного происхождения гиперкортикализма (МэкКюллег и сотр., 1940). При выскабливании полоски слизистой оболочки нередко обнаруживается ее атрофия. Цитологическое исследование влагалищного мазка указывает на понижение эстрогенного эффекта. Усиливается секреция прегнантриола и прегнантриолон. «Гиперандрогенизм» в чистом виде редко встречается. Чаще встречаются случаи, где тот или иной симптом синдрома Кушинга примешивается к клинической картине (Кахилл и сотр., 1936).

Синдром Кушинга

Заболевание характеризуется повышенной секрецией всех стероидов коры надпочечников, но особенно 11-оксистероидов (Соффер, 1946; Кеплер и сотр., 1948).

Заболевание встречается очень редко. В литературе до 1943 года имеются всего 123 подтвержденных на вскрытии случая заболевания (Томпсон и сотр., 1943). Редкость данного заболевания является одним из важных дифференциально-диагностических признаков в отношении болезни Кушинга. Заболевание встречается у женщин несколько чаще, чем у мужчин. Наиболее часто встречается в возрасте между 30—40 годами жизни.

Наиболее частой причиной является опухоль и, главным образом, рак надпочечника.

Симптоматика синдрома Кушинга почти целиком соответствует клинической картине болезни Кушинга, представляя собой, собственно говоря, периферическую glandулярную форму последней.

Жалобы больных группируются вокруг двух основных симптомов: ожирения и гирсутизма. Больные вдруг начинают полнеть. Прибавление в весе достигло в одном из наших случаев свыше 30 кг в течение двух месяцев. Одновременно с ожирением наступают расстройства менструального цикла. Больные часто жалуются на то, что с некоторых пор «замужняя жизнь тяготит их». Они тревожно замечают появление пурпурно-красных полосок на коже живота и поясничной области. Боли в спине и пояснице возникают рано, и больные долго приписывают их ревматизму. Больные тяжелее переживают гирсутизм, чем ожирение. Вследствие физической неполноценности они избегают общества людей. Выраженная усталость и сильная мышечная слабость могут относиться к числу ранних жалоб. Полиурия наблюдается часто без наличия сахарного диабета у больных.

Внешность больных очень характерна. Болезнь Кушинга от синдрома Кушинга невозможно отличить на основании простого осмотра. Больные синдромом Кушинга (равно и болезнью Кушинга) так же похожи друг на друга, как больные акромегалией. Круглое лицо, грубые усы и борода, мужской тип облысения, опоясывающее ожирение, жировой горб на шее, сравнительно тонкие конечности, маленькие руки и ноги (рис. 10 и 11), широкие пурпурно-красные полоски на коже живота, бедер, грудных желез, — все это придает больным такую характерную внешность, которая позволяет поставить «диагноз с первого взгляда». Лицо, грудь и спина часто усыпаны множеством акне. Кожа жирная. Более старые полосы бледнее и имеют характерный перламутровый переливчатый цвет. В результате ранимости капилляров на коже часто видны петехии, эхимозы. Нередко наблюдается акроцианоз, картина мраморной кожи и коричневая пигментация кожи. В далеко зашедших случаях возникают кифотические изменения, даже горб позвоночника в результате остеопороза. Отек нижних конечностей также нередко наблюдается отчасти в результате сердечной недостаточности, отчасти на почве гиперфункции минералокортикоидов.

При физикальном обследовании больных в силу заболевания органов кровообращения можно обнаружить целый ряд патологических изменений. Рано возникает поражение сердечной мускулатуры вследствие гиперпродукции минералокортикоидов. Увеличение веса тела и гипертония рано причиняют сердечную недостаточность. Сердце при синдроме Кушинга увеличи-



Рис. 131. Кортикогенитальный синдром или синдром Морганьи

вается почти всегда влево. Перемещение сердечного толчка влево не всегда означает увеличение сердца, ибо высокое стояние диафрагмы может вызвать «переворачивание сердца в поперечном направлении». Увеличение печени указывает на сердечную недостаточность.

Над легкими выслушиваются застойные хрипы. Кроме этого, часто встречаются бронхиты и катарр верхних дыхательных путей. В поздней стадии заболевания нередко выявляются физикальные признаки туберкулеза легких.

На рентгеновской картине позвоночного столба обнаруживается тяжелый остеопороз позвонков. Нередко обнаруживается сплющивание одного или нескольких позвонков. При просвечивании грудной клетки обнаруживается увеличение сердца влево; сердце чаще всего имеет аортальную конфигурацию. Расширение тени аорты часто наблюдается даже у молодых. Соответственно застойным явлениям в легких можно увидеть расширение тени корня легкого и усиленный рисунок основания легких. На рентгене можно наблюдать разные формы туберкулеза легких.

Томография после периренального вдувания воздуха, внутривенная и ретроградная пиелографии являются очень важными способами диагностики, без которых поставить диагноз опухоли или гиперплазии надпочечников невозможно. Оценка полученных результатов требует опытности.

Нарушения реполяризации на электрокардиограмме (пониженные или отрицательные зубцы T , девиация линии $S-T$) отражают, с одной стороны, гипокалемию и, с другой стороны, диффузное повреждение миокарда.

Рано возникают различные нарушения половой функции. Ранним симптомом является аменорея. Менструации могут возобновиться после удачно проведенной операции, и больные могут забеременеть.

У больных синдромом Кушинга часто обнаруживаются изменения психики. Это вполне понятно, если мы примем во внимание переживания больных по поводу изменения их внешности. При данном заболевании больные нередко впадают в состояние тяжелой депрессии на почве маниакально-депрессивного психоза. В депрессивном состоянии больные иногда кончают жизнь самоубийством. Маниакальное возбуждение реже наблюдается.

Лабораторные данные. Наиболее характерные изменения, связанные с гиперпродукцией 11-оксистероидов, отмечаются со стороны углеводного обмена. Часто встречается сахарный диабет с выраженной резистентностью к инсулину. Высокие и удлинённые сахарные кривые наблюдаются и без наличия сахарного диабета у больных. Имеется алиментарная глюкозурия. В 19 из 55 случаев опухоли и гиперплазии надпочечников была обнаружена глюкозурия; в 8 случаях сахарная кривая имела диабетический характер (Лукенс и сотр., 1937). Данные лабораторных анализов отражают процессы усиленного распада белков, связанные тоже с гиперпродукцией 11-оксистероидов. Таким образом увеличивается выделение креатина и понижается концентрация белков сыворотки. Уровень остаточного азота сыворотки может повышаться. Остеопороз и образование атрофических полосок являются более надежными симптомами усиленного распада белков.

Признаки нарушения электролитного обмена обнаруживаются только в далеко зашедших случаях заболевания. Повышенное влияние минералокортикоидов приводит в этих случаях к гипернатриемии, гиперхлоремии и гипонатриемии. Надо знать, что глюкокортикоиды тоже задерживают поваренную соль в организме, хотя и не столь сильно, как минералокортикоиды.

Несмотря на выраженный остеопороз, содержание кальция и фосфора сыворотки остается нормальным. Кальциевый баланс нередко оказывается отрицательным в результате того, что костный матрикс, потерявший белки, не может связывать кальций. Уровень щелочной фосфатазы сыворотки может несколько повыситься благодаря усилению активности остеобластов.

Полицитемия встречается редко и всегда умеренно выражена. В литературе имеется случай с выраженной полицитемией (число эритроцитов было выше 8 миллионов), но в этом случае помимо опухоли коры надпочечника была обнаружена еще и гиперплазия базофильных клеток передней доли гипофиза (Мёллиг и сотр., 1933). На этом основании можно думать, что полицитемия при синдроме Кушинга имеет гипофизарное происхождение.

В лабораторной диагностике синдрома Кушинга все более широкое распространение получает определение содержания корковых стероидов мочи. Увеличивается суточное выделение 17-кетостероидов. Выделение колеблется в среднем от 20 до 40 мг. В случаях рака надпочечников сильно увеличивается выделение, особенно выделение бета-фракции (Тальбо и сотр., 1947; Джонсон и сотр., 1947). В отдельных случаях не изменяется выделение 17-кетостероидов (Месон и сотр., 1950). При синдроме Кушинга нередко выступает на передний план гиперпродукция глюкокортикоидов и минералокортикоидов и выделение кетостероидов андрогенного действия усиливается лишь умеренно или остается нормальным. Вирилизация в этих случаях отодвигается тоже на задний план. Известно, что прегнандиол является продуктом обмена веществ не только прогестерона, но и кортикоидов. Поэтому неудивительно, что при синдроме Кушинга, несмотря на аменорею, часто отмечается усиленное выделение прегнандиола (Пашкис и сотр., 1943).

Цитологическое исследование влагалищного мазка указывает на понижение эстрогенного действия. При эндометриальной биопсии обнаруживается атрофия слизистой оболочки.

Разбирая клиническую картину синдрома Кушинга необходимо указать на то, что симптомы заболевания могут быть самыми различными, в зависимости от того, в какой стадии заболевания мы исследуем больного. Стадия гиперфункции (эндокринная стадия) сменяется стадией истощения. Нельзя спутать стадию истощения с кахексией от злокачественных опухолей или их метастазов. Мышечная сила больных постепенно ослабляется и в конечном итоге переходит в адинамию. Усиливается коричневая пигментация кожи. Больные худеют, возникают расстройства функции желудочно-кишечного тракта с тошнотой и рвотой. На рисунке 10 нами демонстрируется случай, где у больного развился аддисоновый кризис, нормализовалось выделение 17-кетостероидов и оксистероидов и исчез сахарный диабет (Саттари и Юлес, 1959). В случае злокачественной опухоли коры надпочечника все эти признаки перемешиваются с общими и местными признаками опухоли. Увеличивающаяся опухоль оказывает давление на здоровые участки коркового и мозгового слоев и вызывает тем самым недостаточность надпочечника. Опухоль оказывает давление кроме этого еще и на окружающие органы в ткани, в первую очередь на почки. В результате этого возникают гематурия, альбуминурия, пиурия и ухудшение почечной функции. Сдавление чревного узла сопровождается нестерпимыми болями в поясничной и паховой областях. Нижние конечности и брюшная стенка отекают. Учащается пульс и падает кровяное давление. Внезапная смерть от пара-

лица сердца, уремия или интеркуррентное заболевание (большей частью очаговая пневмония) лишают больного жизни.

Надо говорить еще и о *неполных формах синдрома Кушинга и об адрено-генитальной форме*. Часто можно видеть женщин с реденькими усами и бородой, у которых вялые грудные железы и различные расстройства менструации. Не исключена возможность участия корковой гиперфункции в этих случаях, но это еще не доказано.

Наоборот, вирилизация во время климакса является настоящей стертой формой заболевания. В патомеханизме вирилизации при этом играют роль следующие факторы: прекращение функции яичников, базофильная гиперфункция передней доли гипофиза и гиперфункция коры надпочечников.

Стертые формы являются большей частью митигированными, церебро-питуитарными формами основного заболевания.

Гиперкортикализм у взрослых мужчин

Гиперфункция коры надпочечников у взрослых мужчин возникает почти всегда на почве опухоли, проявляющей эндокринную активность. Заболевание может проявляться в трех формах: в форме синдрома Кушинга, феминизирующего синдрома и синдрома Конна.

Синдром Кушинга у мужчин является таким же симптомокомплексом, как у женщин, с той лишь разницей, что у них вирилизм выражен умеренно, т. к. секреция кетостероидов андрогенного действия усиливается тоже умеренно.

Феминизирующий гиперкортикализм мужчин. Причиной заболевания является во всех случаях рак коры надпочечника, рано отдающий метастазы в легкие, печень, кости, лимфатические узлы и противоположный надпочечник (Битторф, 1919; Буш, 1927; Холл, 1930; Лиссер, 1936; Симпсон и сотр., 1938; Армстронг и сотр., 1948).

Симптомы разделяются на две группы: 1. признаки феминизации и 2. признаки демаскулинизации. К первой группе симптомов относятся гинекомастия, женский характер грудного соска, выделение молокоподобного отделяемого, резко увеличенное выделение эстрогенов с мочой и, что наблюдалось в отдельных случаях, усиление выделения гонадотропных гормонов (Чемберс, 1949). К числу признаков демаскулинизации относятся атрофия яичек, уменьшение размеров полового члена, угасание полового интереса, импотенция и выпадение усов и бороды.

Увеличение выделения 17-кетостероидов указывает на гиперкортикализм и в случае феминизирующих опухолей. Увеличивается выделение эстрогенов (Валлах и сотр., 1957; Уэст и сотр., 1958; Траубридж и сотр., 1958). Усиливается выделение кортикоидов.

С помощью околопочечного вдувания воздуха или пиелографии можно доказать наличие опухоли.

Стероидный диабет. Только точности ради упоминаем, что в литературе имеется сообщение о том, что единственным признаком корковой гиперфункции надпочечников оказался *стероидный диабет*. На этом основании можно считать, что имеется такая форма гиперкортикализма, где гиперфункция касается только секреции 11-оксистероидов. В упомянутом случае не проводилось определение гормонов в моче, но тот факт, что диабет исчез

после удаления опухоли, доказывает надпочечниковое происхождение сахарного диабета в данном случае (*Шпрагю* и сотр., 1943). Между прочим, сахарный диабет нередко наблюдается как одно из проявлений пангиперкортикализма.

Первичный альдостеронизм (синдром Конна)

Под этим термином мы понимаем усиленную выработку альдостерона. Данное заболевание может возникнуть как самостоятельное, первичное, эндокринное заболевание или возникает вторично, как проявление или последствие другого заболевания или патологического состояния (сердечной недостаточности, цирроза печени, нефроза, беременности, недостатка калия).

Первичный альдостеронизм впервые был изучен *Конном* (1955).

Причиной заболевания является сецернирующая опухоль коры надпочечника. После удаления опухоли исчезают все признаки заболевания (*Конн*, 1955; *Челмерс* и сотр., 1956). *Ван Бихему* и сотрудникам (1956) удалось доказать наличие гипертрофии коры в случае первичного альдостеронизма.

Симптомы. Больные жалуются на периодически возникающие параличи или мышечную слабость (гипокалиемию). Кроме этого, могут наблюдаться приступы тетании и чувство парестезии. Обычно имеется гипертония различной степени выраженности. У большинства больных не наблюдаются отеки, но встречаются отечные формы, где отеки прекращаются после удаления опухоли, вызывающей картину альдостеронизма (*Голдсмит* и сотр., 1958). Отмечаются полиурия и полидипсия этих больных.

Лабораторные данные. Наиболее важными лабораторными симптомами заболевания являются: понижение уровня калия, повышение уровня натрия и сдвиг коэффициента Na/K. Как правило, имеется алкалоз. Понижается выделение натрия с мочой, слюной и потом, в то время как выделение калия повышается.

Во время выраженной мышечной слабости гипокалиемию сильно выражена.

Решающим диагностическим симптомом заболевания является повышенное выделение альдостерона с мочой. По данным работы *Веннинга* и сотрудников (1956), суточное выделение альдостерона у здоровых мужчин равняется в среднем $3,2 \pm 1,6$ μ , у женщин $3,8 \pm 1,4$ μ . У одного и того же лица могут наблюдаться суточные колебания выделения. По данным *Вольффа* и сотрудников (1956), выделение альдостерона колеблется у здоровых в пределах 1—6 μ /24 часа. По данным *Коцорека* и сотрудников (1957), выделение альдостерона у здоровых женщин равняется в среднем от 0,7 до 6,2 μ /24 часа. В случае первичного альдостеронизма выделение гормона солей увеличивается.

За последнее время были открыты такие формы альдостеронизма, которые представляют собой переходные формы к другим, сопровождающимся гиперфункцией коры надпочечников заболеваниям (синдрому Кушинга, адреногенитализму).

Брукс и сотрудники (1956) обнаружили у больного с отеками выделение солевого гормона, вильдегостерона, который не выделяется у здоровых. При аддисоновой болезни этот гормон появляется в моче после дачи альдостерона.

С дифференциально-диагностической точки зрения надо иметь в виду следующие заболевания: гипертоническую болезнь, при злокачественной форме которой наблюдали усиленное выделение солевого гормона, но отсутствовали другие симптомы синдрома Конна. Содержание солевого гормона мочи при нормокальциемической тетании — если она не является одним из проявлений гиперальдостеронизма — остается нормальным. Нормокальциемическая тетания не сопровождается мышечной слабостью.

У больных сердечной недостаточностью, особенно если она связана с недостаточностью правого желудочка сердца, может наблюдаться выраженная вторичная альдостенурия. Вольфф и сотрудники (1956, 1957) считают, что выделение при этом может достигать до 27 μ в сутки. Усиленное выделение альдостерона в этих случаях может оцениваться как признак сердечного заболевания с недостаточностью сердечной функции. Отсутствие других признаков первичного альдостеронизма помогает при дифференциальной диагностике. То же самое относится и ко вторичному альдостеронизму в связи с заболеваниями печени. Вольфф и сотрудники (1956) изучали выделение альдостерона при различных заболеваниях печени и нашли, что выделение равняется в среднем при гепатитах от 2 до 20 μ /24 ч., при компенсированном циррозе от 1,5 до 21 μ /24 ч. и при декомпенсированном циррозе печени от 10 до 50 μ /24 ч. При ожирении тоже может увеличиваться выделение альдостерона (Олсен и сотр., 1959).

Нефроз отличается от синдрома Конна на основании следующих признаков: отсутствия гипертонии, наличия значительной альбуминурии, гиперхолестеринемии и наличия в моче липоидных зернышек с двойным преломлением света. Отеки в виде исключения встречаются и при первичных альдостеронизмах.

Содержание альдостерона в моче может увеличиваться и при беременности (Вольфф и сотр., 1956; Мартин и сотр., 1956; Коцорек и сотр., 1957; Веннинг и сотр., 1957).

Дифференциальная диагностика кортикогенитального синдрома и синдрома Кушинга

С точки зрения дифференциальной диагностики, в рамках собственной гормональной системы надо учесть гипофизарный базофилизм (который, по нашему мнению, является не чем иным, как двухсторонней гиперплазией надпочечников у взрослых), опухоли гипоталамуса и синдром Морганьи. Из других эндокринных заболеваний приходится иметь в виду арренобластому, некоторые редкие овариальные опухоли (лютеому, овомаскулиному), далее, различные формы вирилизма на почве рака вилочковой железы и гирсутизм семейного или расового характера. В отношении отличительных симптомов укажем на главу о дифференциальной диагностике болезни Кушинга.

Здесь мы скажем только несколько слов о новых дифференциально-диагностических возможностях, ставших известными в последние годы, в отношении двухсторонней гиперплазии коры надпочечников, аденомы и рака надпочечников. Упомянутые новые возможности дифференциальной диагностики основаны на нагрузочных пробах с применением глюкокортикоидов и АКТГ.

Глюкокортикоиды, как известно, задерживают секрецию АКТГ. В результате этого, при двухсторонней гиперплазии коры надпочечников понижается — под влиянием кортикоидов — уровень кортикоида крови и уменьшается выделение с мочой кортикоидов и 17-кетостероидов. Опухоли и главным образом карциномы, не зависят от уровня АКТГ, поэтому вышеупомянутые исследования в случае рака не показывают изменения под влиянием дачи кортикостероидов. Вместо глюкокортикоидов можно применять кортизон или гидрокортизон. Ввиду того, что под влиянием преднизона образуется только небольшое количество кетостероидов (Фермулен, 1957), целесообразно применить преднизон только в тех случаях, когда исследование проводится с определением изменения выделения кетостероидов. 9-альфа-флюоргидрокортизон удачно применяется в этих анализах (Дженкинс и сотр., 1957; Набарро и сотр., 1958).

Уровень глюкокортикоидов крови и выделение с мочой кортикоидов и стероидов часто увеличиваются под влиянием АКТГ при гиперплазии коры надпочечников. В случае независимых опухолей данного увеличения не наблюдается (Соффер и сотр., 1950; Линсей и сотр., 1956; Соффер и сотр., 1957; Дженкинс и сотр., 1957; Набарро и сотр., 1958).

К сожалению, эти пробы не всегда надежны. Нередко наблюдаются реакции, противоречащие действительным анатомическим изменениям.

Дальнейшие дифференциально-диагностические возможности:

Геллер и сотрудники (1958) доказали, что преднизон задерживает действие АКТГ у здоровых. Данное явление не наблюдается у больных синдромом Кушинга неопухолевого происхождения.

По данным исследований Финкельштейна и сотрудников (1957), у больных гиперплазией коры надпочечников наблюдается выделение прегнантриола и прегнантриолона, а у больных аденомой этого не наблюдается.

Сулман (1956) считает, что в отличие от синдрома Кушинга при болезни Кушинга увеличивается содержание меланофорного гормона.

Упомянутые пробы могут успешно применяться и для исследования вирилизма надпочечникового происхождения.

ЗАБОЛЕВАНИЯ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С ГИПЕРФУНКЦИЕЙ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ

(Гиперадреналинизм. Феохромоцитомы. Хромаффиномы.
Пароксизмальная гипертония)

Заболевание возникает на почве опухоли мозгового слоя, обнаруживающей признаки эндокринной активности. Гиперпродукция адреналина или норадреналина вызывает приступообразное, или в определенной части случаев постоянное повышение кровяного давления, гипергликемию и глюкозурию.

Первый случай хромаффинной опухоли, проверенной гистологическим исследованием, был описан Манассе (1893). Интересно отметить, что в 20% всех случаев феохромоцитомы является двухсторонней. Это было доказано Маркетти уже в 1904 году. В работе Друккера и сотрудников упоминается случай двухсторонней гиперплазии коры надпочечников, где также наблю-

дались признаки гиперадrenalизма. Диагноз был подтвержден на основании благоприятного результата двухсторонней адреналэктомии.

Функционирующие опухоли мозгового слоя надпочечников встречаются редко, но все же чаще, чем они диагностируются. С помощью современных методов диагностики в последние годы все чаще ставится диагноз этого заболевания. Если хирург не обнаруживает опухоль на операции, это еще не значит, что мы ошиблись в диагнозе, т. к. известно, что больше половины феохромоцитом располагаются вне надпочечников. *Пашкис* и сотрудники считают (1954), что вне надпочечников располагается всего 15% феохромоцитом. Было доказано наличие феохромоцитомы даже внутригрудно (*Майер*, 1949).

Заболевание встречается чаще всего в возрасте от 20 до 40 лет, но отдельные случаи феохромоцитомы были отмечены у детей и у мужчины 69 лет (*Хауард* и сотр., 1937; *МэкКой* и сотр., 1950; *Зелеманн*, 1950). В литературе имеются единичные данные о семейной встречаемости заболевания (*Калкинс* и сотр., 1947; *Ломанн*, 1950).

Заболевание одинаково поражает и мужчин и женщин.

В основе возникновения заболевания лежит гиперпродукция адреналина (катехол-аминов) опухолью, развивающейся из хромоаффинной субстанции. Кроме этих веществ в моче можно обнаружить наличие других катехолов. Таким образом *МэкМиллену* (1957) удалось обнаружить в моче, кроме адреналина, норадреналина и двух еще неизвестных веществ, наличие гидрокситирамина и гидроксифенилуксусной кислоты. Одним словом, в основе заболевания лежит гиперадrenalизм. Не только доброкачественные, но и злокачественные опухоли мозгового слоя надпочечников могут продуцировать гормон. Приблизительно 10% феохромоцитом являются злокачественными (*Эйзенберг* и сотр., 1932). Доброкачественные опухоли имеют плотную консистенцию или подвергаются впоследствии кистозному перерождению; они обычно небольшие, диаметром в 1—12,5 см. В литературе имеется случай двухкилограммовой опухоли. Желто-коричневая опухоль состоит из полигональных или круглых клеток, образующих островки или столбы. Клеточные ядра большие, пузырчатые. Клетки злокачественных феохромоцитом являются полиморфными со множеством атипичных митотических форм. Ввиду того, что клетки доброкачественных и злокачественных опухолей содержат адреналин, они восстанавливают соли хрома. Поэтому клетки, фиксированные солями хрома, окрашиваются в коричневый цвет. Окраска отражает активность клеток (*Огата* и сотр., 1922/23).

Различные авторы с успехом изолировали большие количества адреналина из феохромоцитом (*Нейссер* и сотр., 1910; *Вегелин*, 1912; *Хедингер*, 1914; *Орт*, 1914; *Бискинд* и сотр., 1941). За последние годы удачно были изолированы адреналин и норадреналин (*Холтон*, 1949а, б; *Гольденберг*, 1951). Признаки заболевания возникают от периодической или постоянной гиперпродукции адреналина или норадреналина и полностью соответствуют тому, что наблюдается при введении адреналина в организм. Прессорное и глюконолитическое влияния образуют основные симптомы гиперадrenalизма. По данным последних исследований *Тидьи* и его сотрудников (1959), оказывается, что внутрисекреторная функция мозгового слоя надпочечников находится под нервной регуляцией.

В клинике мы различаем две формы гиперадrenalизма: 1. пароксизмальную форму и 2. форму с постоянным повышением кровяного давления.

При последней форме, в случае подробного расспроса больных, можно обнаружить, что заболевание началось приступами учащенного сердцебиения, плохого самочувствия. Эти жалобы нередко оценивались как симптомы истерии.

На что жалуются больные? Для более яркой иллюстрации жалоб больных, приводим историю болезни нашей больной К. Д.

Два года тому назад у нее возникли неопределенные ухудшения самочувствия. Обычно после нервных перенапряжений, или после обильного питания, или без всякой причины у нее вдруг появлялось чувство стеснения, она бледнела, шея напрягалась, она страдала от пульсирующей головной боли; сердце билось очень сильно, тело обливалось потом, больная дрожала всем телом. Сначала эти приступы повторялись через каждые 2—3 месяца и продолжались всего 4—5 минут. В последнее время приступы стали чаще возникать и длятся нередко час. После приступов она выделяет большое количество сильно разбавленной мочи и чувствует большую усталость.

Трудно что-либо добавить к этим жалобам. Некоторые больные уже знают, например, что приступы начинаются тогда, когда они лягут спать, и даже знают, что приступы возникают, если они лягут на определенный бок. В начале приступа часто возникают боли в подложечной области и страх смерти. Часть больных жалуется на тошноту, рвоту и одышку.

Физикальное обследование. Во время приступа отмечается бледность или цианоз больных, испуганные глаза, небольшой экзофтальм и слезотечение (Блеклок и сотр., 1947). Резко выделяется бледность кончика носа и губ. Шейные вены набухают, указывая на то, что внезапное повышение кровяного давления перегрузило «нетренированное» сердце. Одышка и острое увеличение печени отражают то же самое. Во время приступа может — в виде исключения — набухать щитовидная железа (Бауэр и сотр., 1947). Заболевания — набухать щитовидная железа (Бауэр и сотр., 1947). Заболевания редко может сочетаться с адреногенитальным синдромом, в этих случаях, естественно, обнаруживаются гирсутизм и известные уже другие симптомы со стороны половых органов. Феохромоцитомы могут изредка сочетаться с нейрофиброматозом типа Реклингхаузена (Шлегель, 1960), признаки которого могут нам помочь в диагностике данного синдрома.

В давно существующих случаях обнаруживается увеличение границ сердца влево. Над аортой выслушивается дующий систолический шум и акцент второго тона. Над легкими, главным образом сзади, выслушиваются влажные хрипы, связанные с застойными явлениями в легких; часто выслушиваются диффузные бронхиальные хрипы. Мелко- и среднепузырчатые влажные хрипы над легкими предупреждают об опасности отека легких. Во время приступа отмечается тахикардия, но в 20% случаев наблюдается брадикардия. Почти в половине всех случаев рано или поздно можно обнаружить при пальпации резистентность в животе. Прощупывание опухоли может спровоцировать приступ. Систолическое давление в межприступном периоде остается нормальным и повышается — благодаря увеличению периферического сопротивления — только во время приступов. В случаях с постоянным повышением кровяного давления можно обнаружить тяжелые изменения со стороны глазного дна.

Рентгеновское исследование обнаруживает частично последствия гипертонии: увеличение и аортальную конфигурацию сердца, расширение тени аорты, застойные корни легких, и частично помогает нам в локализационной

диагностике самой опухоли. Томография после периренального вдувания воздуха, внутривенная или ретроградная пиелография должны быть проведены во всех случаях.

Со стороны электрокардиограммы характерные изменения не отмечаются. Во время приступа часто обнаруживается синусовая тахикардия. Зубцы *P* и *T*, как правило, становятся высокими. В случае затяжных приступов зубцы *T* уплощаются и наблюдается отклонение линии *S—T*. В далеко зашедших случаях заболевания на электрокардиограмме наблюдается картина т. н. левой гипертрофии.

Данные лабораторных анализов. Во время приступа повышается уровень сахара крови натощак в результате усиления процессов гликогенолиза, вызванного повышением концентрации адреналина крови. Уровень сахара крови не изменяется в периодах между приступами. Нередко отмечается глюкозурия во время приступов. Не все случаи одинаковы с точки зрения гипергликемии и глюкозурии. Это объясняется отчасти тем, что у части больных феохромоцитомой продуцирует главным образом норадреналин, обладающий менее выраженным гипергликемизирующим эффектом. В далеко зашедших случаях сахарные кривые могут стать диабетическими (Торн и сотр., 1944; Кахилл, 1948). Нередко развивается настоящий сахарный диабет (Дункан и сотр., 1944; Ломанн, 1950) на почве истощения островкового аппарата. В части случаев наблюдается резистентность диабета к инсулину, по-видимому, на основании механизма адреналин → гиперпродукция АКТГ → усиленная выработка кортизона.

Резко уменьшается количество мочи во время приступа. В моче иногда можно обнаружить — особенно в старых случаях — белок и зернистые цилиндры. В части случаев повышается уровень остаточного азота крови (МэкКанс, 1944). Увеличивается концентрация калия сыворотки во время приступов (Блеклок и сотр., 1947; Снайдер и сотр., 1947).

Увеличивается основной обмен и во время приступов и в период между приступами (Бер и сотр., 1937; Баумгартен и сотр., 1940; Раб и сотр., 1949).

ОСОБАЯ ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

В случае подозрения на феохромоцитому мы располагаем тремя возможностями диагностики гипердренализма: 1. в межприступном периоде можно провоцировать приступы при помощи различных препаратов, 2. во время приступа гипертонии можно дать аденолитические препараты, 3. определение содержания катехол-аминов мочи.

Приступы можно провоцировать с помощью следующих приемов: при подкожном введении 1,1 мл‰ раствора адреналина наступает внезапное повышение кровяного давления у больных феохромоцитомой, ввиду их повышенной чувствительности к адреналину. В части случаев эта проба дает отрицательный результат, т. к. больные, особенно с постоянным повышением кровяного давления, стали резистентными в отношении экзогенного адреналина (Мейок и сотр., 1947).

Наиболее часто применяется проба с гистамином. Вводится внутривенно $\frac{1}{4}$ — $\frac{1}{2}$ мл (—0,025—0,05 мг) 1‰ раствора хлорида гистамина или кислого фосфата гистамина в разведении на 10. Провоцируемый таким образом приступ прекращается после введения $\frac{1}{2}$ мл адреналина внутривенно (Рот и сотр., 1945).

Проба с мехолилом для провокации приступов была предложена Гварнери и сотрудниками (1948). Накладываем манжетку от аппарата для измерения кровяного давления на плечо и вводим подкожно в предплечье 0,025 г мехолила (ацетил-бета-метилхолин-

хлорида). Если наступает тяжелый приступ, тогда с помощью манжетки можно предотвратить дальнейшее всасывание мехолила. Приступ можно купировать внутривенным введением 0,0005 г сульфата атропина.

Проба с бромидом тетраэтиламмия (ТЕАБ) была предложена Ла Дю и сотрудниками (1948). Вводится внутривенно 0,2—0,5 мг/кг веса тела бромида тетраэтиламмия. В случае феохромоцитомы кровяное давление повышается резко, тогда как нормальное кровяное давление или давление, повышенное не на почве феохромоцитомы, после введения ТЕАБ понижаются. Механизм этой пробы еще не раскрыт в отношении феохромоцитомы. Большим преимуществом этой пробы является то, что приступ гипертонии прекращается, если больной встает с кровати.

Приступ можно провоцировать постукиванием того бока, где располагается опухоль или с помощью т. н. «cold pressor test» (Хайнс и сотр., 1932). Последняя проба вызывает только повышение кровяного давления, но приступ обычно не возникает.

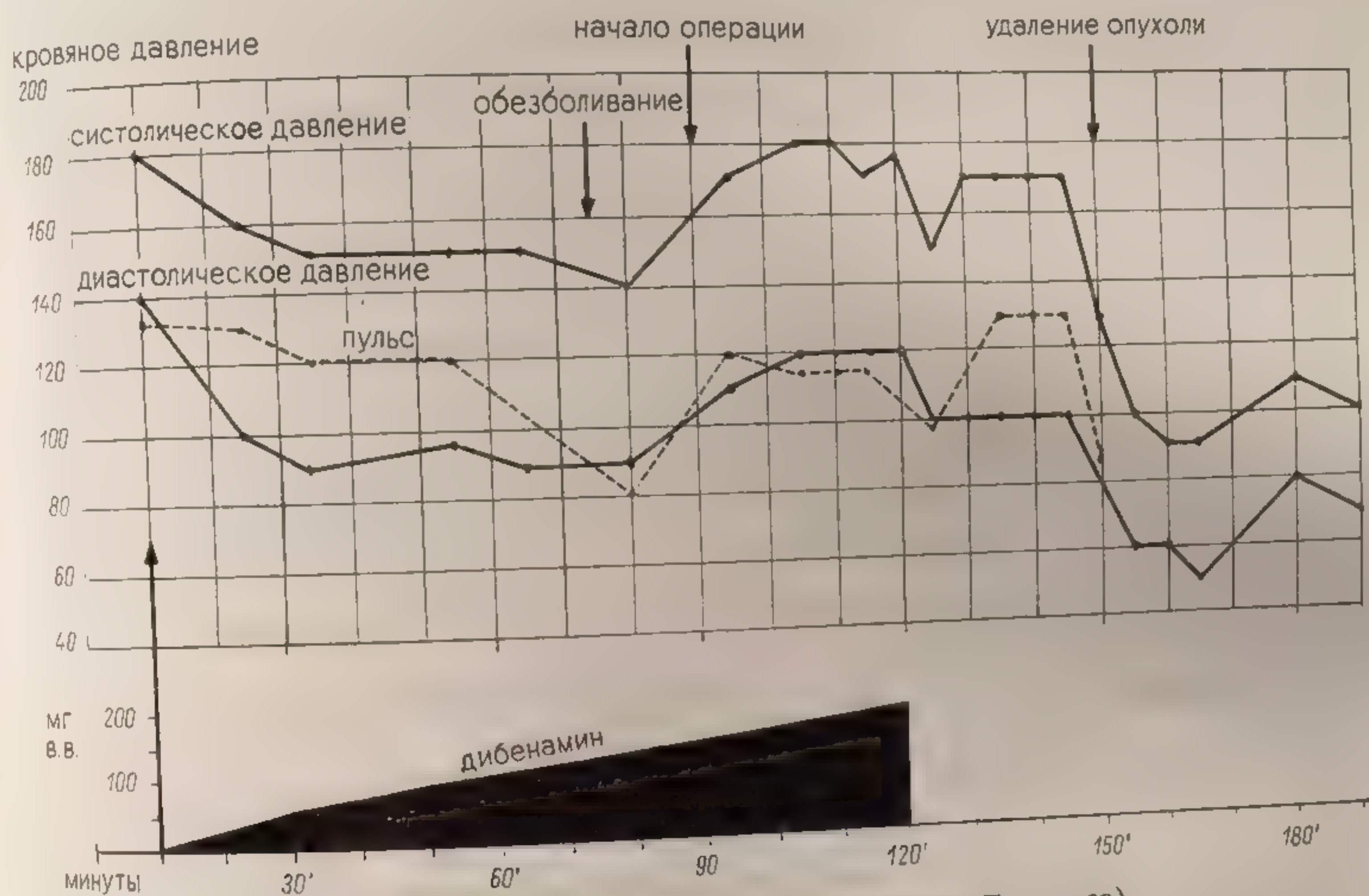


Рис. 132. Проба с дибенамином (из работы Бартелса)

Провокация приступов является всегда опасным методом диагностики, поэтому проводить ее следует только в больничных условиях. У пожилых больных или в тяжелых случаях противопоказана всякая провокация приступа.

Прекращение приступа или снижение длительного повышения кровяного давления с помощью адренало-(симпто-)литических средств. Следующие 3 соединения могут применяться с этой целью: 1. бензодиоксан (2-[1-пиперидилметил]-1,4-бензодиоксан, или 933 F), 2. дибенамин (N, N-дибензил-бета-хлорэтиламин гидрохлорид) и 3. регитин (2-[N-р-толил-N-m-оксифениламинометил]-имидазолин-гидрохлорид).

Приступ прекращается после внутривенного введения 10—20 мг бензодиоксана. Гипертония на почве феохромоцитомы реагирует на введение бензодиоксана понижением кровяного давления минимум на 50 мм ртутного столба и в течение 30 минут (Снайдер и сотр., 1947; Гольденберг и сотр., 1947; Талиаферро и сотр., 1949; Бартелс и сотр., 1949; Гольденберг и сотр., 1950; Бартелс и сотр., 1950). Однако наблюдается, что кровяное давление у больных после введения бензодиоксана не понижается (Калкинс и сотр., 1951; Эмлет и сотр., 1951).

Большим преимуществом дибенамина является длительность (в течение нескольких дней) действия (Шпюлер и сотр., 1949), а большим недостатком то, что оно обладает местным

раздражающим влиянием и при внутривенном введении вызывает тромботизацию. Поэтому рекомендуется вводить путем капельного вливания в количестве 5—7 мг/кг веса тела в 0,5 л физиологического раствора поваренной соли. Максимальная доза дибенамина равняется 500 мг. Действие дибенамина начинается только через 2 часа (рис. 132). Когда кровяное давление начинает значительно понижаться и приближаться к нормальной величине, необходимо немедленно прекратить вливание. Рекомендуется сперва дать небольшую дозу дибенамина с целью определить чувствительность больного к препарату. 70% больных от мечают тошноту, рвоту, поносы, сердцебиение, загрудинные и головные боли (Эйхлер и сотр., 1948). После повторения вливаний часто наблюдаются расстройства сознания, скачка мыслей и галлюцинации. Проба с дибенамином является более надежной, чем проба с бензодиоксаном.

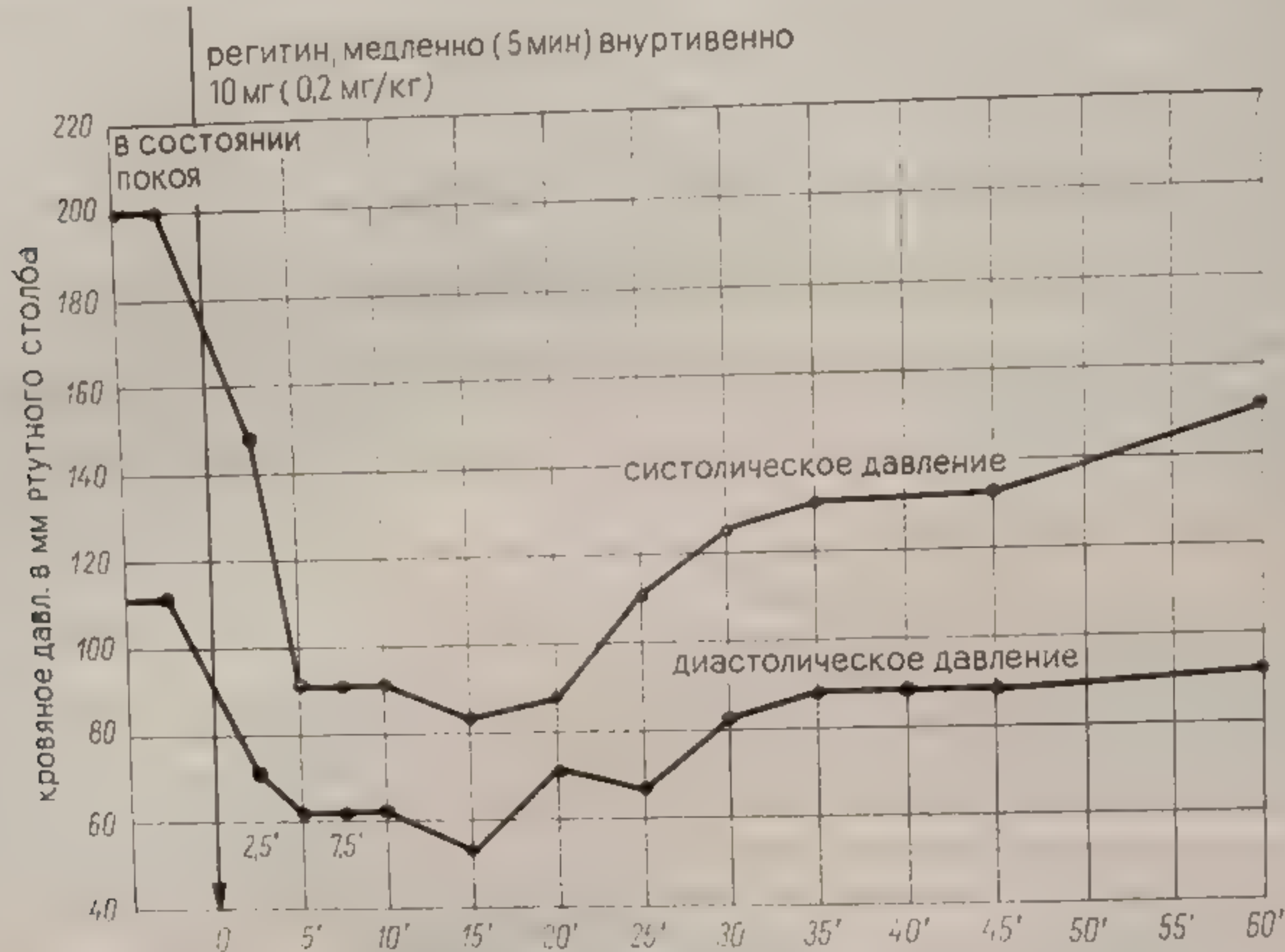


Рис. 133. Проба с регитином (из работы Клейнзорге)

Хан (1947) наблюдал понижение кровяного давления в случае феохромоцитомы после дачи прискола (бензилимидазолина). Исходя из этого наблюдения, в диагностике феохромоцитомы стали применять *регитин*, являющийся производным имидазолина (рис. 133). В эксперименте на животных было доказано, что регитин ослабляет и даже полностью прекращает прессорное влияние артеренола (Майер и сотр., 1950; Бернсмейер и сотр., 1951; Хейнцель и сотр., 1951; Лихтенберг и сотр., 1952). В случае феохромоцитомы эта проба оказалась лучшей, чем проба с бензодиоксаном (Гримсон и сотр., 1949; Клейнзорге и сотр., 1953). Регитин проявляет эффект в 10 раз сильнее, чем бензодиоксан (Изери и сотр., 1951). Ложноположительные результаты были отмечены только в случае уремии (Гермер и сотр., 1953.)

Как в диагностике гиперфункции коры надпочечников наиболее важным доказательством являлось количественное определение корковых стероидов, так и в современной диагностике феохромоцитомы первое место отводится определению катехоламинов мочи. Беру и сотрудникам удалось уже в 1937 году доказать наличие в крови вещества, повышающего кровяное давление. Сильно увеличивается выделение адреналина и норадреналина при феохромоцитомах (Энгель и сотр., 1950). По данным работ фон Эйлера (1955), выделение катехоламинов у человека в состоянии покоя равняется в норме

от 15 до 30 μ /24 часа. Во время работы выделение приблизительно удваивается. Другие авторы нашли более высокие цифры выделения (15—180 μ /24 ч.). Выделение катехоламинов может повышаться и без наличия хромоаффинной опухоли в организме (при заболеваниях печени, инфекционных заболеваниях, психозах). У одного больного феохромоцитомой (диагноз был подтвержден на операции) обнаружили нормальное выделение катехоламинов.

Во всех случаях подозрения на феохромоцитому необходимо консультироваться с урологом, неврологом и офтальмологом.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ФЕОХРОМОЦИТОМЫ

Проведение дифференциальной диагностики в пределах собственной гормональной системы. Работа мозгового слоя надпочечников находится под непосредственной гипоталамической регуляцией. Приступы симпатической эпилепсии, отмеченные еще Пенфилдом (1929), являются, в сущности, приступами гипердренализма центрального происхождения. Отличать эти приступы от приступов феохромоцитомы чрезвычайно трудно. Признаки повышения внутричерепного давления, обнаружение опухоли головного мозга могут решать диагноз. Исследование с помощью электроэнцефалограммы может нам помочь при дифференциальной диагностике.

Дифференциальная диагностика в отношении других эндокринных заболеваний. Прежде всего надо дифференцировать от гипертиреоза. Оба заболевания сопровождаются тахикардией, повышением кровяного давления, усилением основного обмена, потоотделением и различными невротическими жалобами. Очень важным отличием является то, что гипертония при феохромоцитомах возникает на почве усиления периферического сопротивления (резистентный тип), т. е. повышается как систолическое, так и диастолическое давление, в противоположность тому, что наблюдается при гипертиреозах, где повышается только систолическое давление и диастолическое давление остается низким («тип минутного объема»). Повышение основного обмена при феохромоцитомах не понижается после применения препаратов йода или других противоштитовидных препаратов. Уровень йодопотеинов крови остается нормальным при феохромоцитоме.

Болезнь Кушинга и синдром Кушинга редко представляют собой дифференциально-диагностические трудности даже в отношении феохромоцитомы с постоянным повышением кровяного давления. Она возникает лишь тогда, когда периренальная пневмограмма обнаруживает наличие опухоли. Рентгеновская картина говорит нам только о наличии опухоли надпочечника. Дифференциальная диагностика основывается на наличии вирилизма, увеличения выделения 17-кетостероидов и 11-оксистероидов, далее, на основании отрицательной пробы с бензодиоксаном.

Если приступы возникают после еды, что встречается редко, то надо провести дифференциальную диагностику и в отношении гиперинсулинизма. Гипердренализм и характерные для него симптомы возникают непосредственно после еды, в то время как признаки гиперинсулинизма наступают только спустя несколько часов. Определение уровня сахара крови во время приступа решает диагноз.

Отличие от неэндокринных заболеваний, сопровождающихся гипертонией. Среди этих заболеваний первое место принадлежит гипертонической болезни (эссенциальной

гипертонии). У молодых редко встречается эссенциальная гипертония и поэтому в случае повышения у них кровяного давления мы думаем об одном из следующих трех заболеваний: диффузном гломерулонефрите, стенозе устья аорты и феохромоцитоме. У пожилых людей в таком случае мы прежде всего думаем о возможности эссенциальной гипертонии, которую очень трудно дифференцировать от феохромоцитомы, особенно с постоянным повышением кровяного давления. Тщательно собранный анамнез может дать нам сведения о том, например, что еще до возникновения гипертонии больной временно недогадал от временного повышения кровяного давления. Но для дифференциального диагноза один только анамнез недостаточен, т. к. всем хорошо известно, какими колебаниями кровяного давления сопровождается нейрогенная стадия гипертонической болезни. *Сосудистые кризы Пала* клинически почти ничем не отличаются от приступов феохромоцитомы, и еще сомнительно, не скрывается ли — в части случаев — за этими сосудистыми кризами на самом деле феохромоцитома. Поведение основного обмена может нам помочь в проведении дифференциальной диагностики. Основной обмен повышается и в случае эссенциальной гипертонии, но никогда не превышает плюс 30%, тогда как при феохромоцитоме основной обмен повышен значительно сильнее. Периренальная пневмограмма дает отрицательный результат при эссенциальной гипертонии, правда, в случае внепочечного расположения опухоли мы тоже получаем отрицательный результат, несмотря на наличие феохромоцитомы. Поэтому считать решающим, с точки зрения диагноза, отрицательный снимок периренальной пневмограммы нельзя. С точки зрения дифференциального диагноза наиболее надежным способом кажется испытание адренолитических средств; известно, что эти препараты снижают кровяное давление только в случае гипердренализма.

Большое значение с точки зрения дифференциального диагноза имеет выявление усиленного выделения катехоламинов. Несмотря на все эти методы диагностики, иногда могут быть большие затруднения.

Некоторые другие заболевания тоже могут сопровождаться приступами повышения кровяного давления. К числу этих заболеваний относятся: *отравление свинцом, эклампсия, табетические кризы, менингиты, опухоли гипоталамуса и аллергия*.

Дифференциальная диагностика этих заболеваний обычно не вызывает трудности. Они, с одной стороны, образуют характерную клиническую картину и, с другой — отсутствуют симптомы феохромоцитомы.

Во время приступа *пароксизмальной тахикардии* может повышаться кровяное давление. Здесь помогает резкое учащение пульса и то, что гипертония никогда не бывает так сильно выражена, как при приступе феохромоцитомы. Нередко кровяное давление даже понижается. Электрокардиограмма, снятая во время приступа, решает диагноз.

ОПУХОЛИ МОЗГОВОГО СЛОЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ, НЕ ПРОЯВЛЯЮЩИЕ ЭНДОКРИННОЙ ФУНКЦИИ

По мере развития мозгового вещества надпочечников из примитивной нейроэктодермы дальнейшая дифференциация идет в двух направлениях: 1. в направлении хромаффинных клеток (опухоли, состоящие из этих клеток, обладают эндокринной активностью) и 2. в направлении нейробластов (симпатикобластов). Опухоли, развивающиеся из этих клеток, *нейробластомы* или *симпатикобластомы* являются чрезвычайно злокачественными. Они занимают второе место по частоте опухолей брюшной полости в детском возрасте. Они разделяются на две большие группы, несмотря на то, что имеют почти одинаковую гистологическую структуру. Описанная *Пеппером* (1901) форма встречается у грудных детей и дает метастазы главным образом в печень, легкие и лимфатические железы брюшной полости. Опухоль в этих случаях располагается чаще всего в правом надпочечнике и часто пальпируется. При т. н. *типе Хатчинсона* (1907/08) опухоль располагается главным образом в левом надпочечнике и метастазы обнаруживаются на черепе и за орбитой. Они вызывают экзофтальм и отек соска, повторяют клиническую картину хлоромы, внутриорбитального кровоизлияния или аневризмы. Диагноз решается обнаружением первичной опухоли.

В результате дальнейшей дифференциации нейробластов образуются ганглиевые клетки мозгового слоя надпочечников. Из них образуются опухоли, т. н. *ганглионейромы*, имеющие в своем составе еще и другие части. Они нередко злокачественны.

Все эти опухоли могут иметь эндокринное значение только потому, что они могут оказать влияние на работу коры надпочечника, сперва стимулирующее, потом задерживающее. Злокачественные опухоли являются настолько злокачественными, что больные

редко «доживают» до развития клинической картины корковой недостаточности. В работе Куш-Вардаи (1955) приводится редкий случай 17-летней больной девушки, страдающей от синдрома Кушинга. Из правого надпочечника была удалена опухоль, оказавшаяся при гистологическом исследовании ганглионейромой. Через несколько месяцев были изучены метастазы в костях таза, оказавшиеся симпатикобластомами. Состояние больной — в результате метастазов — все более ухудшалось, но признаки синдрома Кушинга развивались обратно.

Литература

- Abderhalden, E. — Gellhorn, E., Vergleichende Versuche über die Wirkung von 1- und d-Adrenalin auf den Gaswechsel von verschiedenen Zuständen. Arch. ges. Physiol. 212, 523 (1926).
- Abel, J. J., On the Blood-Pressure-Raising Constituent of the Suprarenal Capsule. John Hopk. Hosp. Bull. 8, 151 (1897).
- Addison, T., Anaemia-Disease of the Suprarenal Capsules. London. Med. Gaz. 43, 517 (1849).
- Aegerter, E. E., Waterhouse-Friderichsen Syndrome; Review of Literature and Report of 2 Cases. JAMA 106, 1715 (1936).
- Aird, R. B. — Gordan, G. S., Anticonvulsive Properties of Desocorticosterone. JAMA 145, 715 (1951).
- Aldrich, T. B., Preliminary Report on Active Principle of Suprarenal Gland. Amer. J. Physiol. 5, 457 (1901).
- Anrep, G. V., The Regulation of the Coronary Circulation. Physiol. Rev. 6, 596 (1926).
- Armstrong, C. N. — Simpson J., Adrenal Feminism Due to Carcinoma of Adrenal Cortex; Case Report and Review of Literature. Brit. med. J. 1, 782 (1948).
- Bacq, Z. M. — Fischer, P., Nature de la substance sympathicomimétique extraite des nerfs ou des tissus des mammifères. Arch. int. Physiol. 55, 73 (1947.).
- Baez-Villasenor, J. — Rath, C. E. — Finch, C. A., The Blood Picture in Addison's Disease. Blood 3, 769 (1948).
- Bartels, E. C. — Arnold, W. T., Essential Features for Diagnosis of Pheochromocytoma; Report of a Case. Labey Clin. Bull. 6, 132 (1949).
- Bartels, E. C. — Cattell, R. B., Pheochromocytoma; its Diagnosis and Treatment. Ann. Surg. 131, 903 (1950).
- Bartholinus, Th., Anatomia. Hackins Lugdunum Batavorum. 1651. — цит. Hurxthal — Musulin, 674 (1953).
- Bartler, F. C. — Albright, F. — Forbes, A. P. — Leaf, A. — Dempsey, E. — Carroll, E., The Effects of Adrenocorticotrophic Hormone and Cortisone in the Adrenogenital Syndrome Associated with Congenital Adrenal Hyperplasia: an Attempt to Explain and Correct its Disordered Hormonal Pattern. J. clin. Invest. 30, 237 (1951).
- Bauer, J. — Belt, E., Paroxysmal Hypertension with Concomitant Swelling of Thyroid Due to Pheochromocytoma of Right Adrenal Gland. Cure by Surgical Removal of Pheochromocytoma. J. clin. Endocr. 7, 30 (1947).
- Baumgarten, E. C. — Cantor, M. O., Pheochromocytoma; Case Report. Ann. Surg. 111, 112 (1940).
- Bayliss, R. I. S. — Fraser, R., Addison's Disease. Proc. roy. Soc. Med. 42, 259 (1949).
- Beck, J. C. — McGarry, E. E. — Dyrenfurth, I. — Venning, E. H., Metabolic Effects of Human and Monkey Growth Hormone in Man. Science 125, 884 (1957).
- Beer, R. — King, F. H. — Prinzmetal, M., Pheochromocytoma with Demonstration of Pressor (Adrenalin) Substance in Blood Preoperatively during Hypertensive Crises. Ann. Surg. 106, 85 (1937).
- Berkson, D. M. — Perlman, L. — Miller, J., Fulminating Meningococcaemia (Waterhouse — Friderichsen Syndrome); Report of Two Patients Successfully Treated with Chemotherapy Vasopressors and Adrenal Steroids. JAMA 170, 1387 (1959).
- Bernsmeier, A. — Esser, H. — Lorenz, B., Untersuchungen mit einem neuen Sympathicolyticum (Regitin). Med. Klin. 46, 1236 (1951).
- Biró, L. — Nagy, G., Beziehungen zwischen Ulkuskrankheit und Nebenniere (Behandlung der Ulkuskrankheit mit Nebennierenrindenhormon, Adrenalin, Kochsalz und Histamin). Gastroenterologia (Basel) 76, 169 (1950 — 51).
- Biskind, G. R. — Meyer, M. A. — Beadner, S. A., Adrenal Medullary Tumor; Pheochromocytoma Cured by Surgical Intervention, Clinical Management; Analysis of all Reported Operated Cases. J. clin. Endocr. 1, 113 (1941).

- Bittorf, A., Nebennierentumor und Geschlechtsdrüsenausfall beim Manne. Berl. klin. Wschr. 56, 776 (1919).
- Blacklock, J. W. S. — Ferguson, J. W. — Mack, W. S. — Shafar, J. — Symington, T., Phaeochromocytoma. Brit. J. Surg. 35, 179 (1947).
- Bloomfield, A. L., Coincidence of Diabetes Mellitus and Addison's Disease; Effect of Cortical Extract on Glycemia and Glycosuria. Bull. Johns Hopk. hosp 65, 456 (1939).
- Boelcker, (1894). — цит. Williams, R. H., Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Comp. Philadelphia (1950) 263.
- Boland, E. W. — Headley, N. E., Effects of Cortisone Acetate on Rheumatoid Arthritis. JAMA 141, 301 (1949).
- Bongiovanni, A. M., Detection of Pregnandiol and Pregnantiol in Urine of Patients with Adrenal Hyperplasia. Suppression with Cortisone; Preliminary Report. Bull. Johns Hopkins Hosp. 92, 244 (1953).
- Bowen, B. D. — Koepf, G. F. — Bissell, G. — Hall, D., Metabolic Changes in Coexisting Diabetes Mellitus and Addison's Disease. Endocrinology 30, 1026 (1942).
- Broch, J., Addison's Disease. Acta med. scand. 125, 395 (1936).
- Brooks, R. V. — Mills, J. C. — Prunty, F. T. G., A New Urinary Steroid Related to Mineral Metabolism. Lancet 272, 925 (1956).
- Broster, L. R. — Vines, H. W. C., The Adrenal Cortex. London (1933). H. K. Lewis and Co. — цит. Soffer, L. J.: Diseases of the Adrenal 1946, 184.
- Buchem, F. S. P. — Doorenbeos, H. — Elings, H. S., Primary Aldosteronism Due to Adrenocortical Hyperplasia. Lancet 272, 335 (1956).
- Burton, R. B. — Zaffaroni, H. — Keutmann, E. H., Paper Chromatography of Steroids, Corticosteroids and Related Compunds. J. Biol. Chem. 188, 763 (1951).
- Busch, J. P., Gynäkomastie bei Hypernephrom. Dtsch. med. Wschr. 53, 232 (1927).
- Bush, I. E., Methods of Paper Chromatography of Steroids Applicable to Study of Steroids in Mammalian Blood and Tissues. Biochem. J. 50, 370 (1952).
- Cahill, G. F., Adrenogenital Syndrome and Adrenocortical Tumors. New Engl. J. Med. 218, 803 (1938).
- Cahill, G. F., Pheochromocytomas. JAMA 138, 180 (1948).
- Cahill, G. F. — Melicow, M. M. — Darby, H. H., Adrenal Cortical Tumors. Surg. Gynec. Obstet. 62, 287 (1936).
- Cahill, G. F. — Melicow, M. M. — Darby, H. H., Adrenal Cortical Tumors; Types of Nonhormonal and Hormonal Tumors. Surg. Gynec. Obstet. 74, 281 (1942).
- Calkins, E. — Howard, J. E., Bilateral Familial Phaeochromocytomata with Paroxysmal Hypertension; Successful Surgical Removal of Tumors in 2 Cases, with Discussion of Certain Diagnostic Procedures and Physiological Considerations. J. clin. Endocr. 7, 475 (1947).
- Calkins, E. — Dana, G. W. — Howard, J. E., Current Methods of Diagnosis of Pheochromocytoma. JAMA 145, 800 (1951).
- Cannon, W. B. — McIver, M. A. — Bliss, S. W., Studies on the Conditions of Activity in Endocrine Glands: XIII. A Sympathetic and Adrenal Mechanism for Mobilizing Sugar in Hypoglycemia. Amer. J. Physiol., 69, 46 (1924).
- Cannon, W. B. — Rosenblueth, A., Studies on Conditions of Activity in Endocrine Organs; Sympathin E and Sympathin I. Amer. J. Physiol. 104, 557 (1933).
- Cawadias, A. P., Adrenocortical Cancer with Undulating Fever in Addison's Disease. J. Clin. Endocr. 6, 507 (1946).
- Cawadias, A. P., Clinical Endocrinology and Constitutional Medicine 1947.
- Chalmers, T. M. — Fitz Gerald, M. G. — James, A. H. — Scarborough, H., Conn's Syndrome with Severe Hypertension. Lancet 270, 127 (1956).
- Chambers, W. L., Adrenal Cortical Carcinoma in Male with Excess Gonadotropin in Urine. J. clin. Endocr. 9, 451 (1949).
- Clark, L. D. — Bauer, W. — Coob, S., Preliminary Observations on Mental Disturbances Occurring in Patients under Therapy with Cortisone and ACTH. New Engl. J. Med. 246, 205 (1952).
- Cloche, R. — Azérad, E. — Stuhl, Les modifications de l'électro-encéphalogramme dans l'insuffisance surrénale. Ann. Méd. 53, 689 (1952).
- Conn, J. W., Potassium-Losing Nephritis. Brit. med. J. 2, 1415 (1954).
- Conn, J. W., Primary Aldosteronism, New Clinical Syndrome. J. Lab. clin. Med. 45, 3 (1955).
- Conn, J. W. — Methews, K. P., Addison's Disease in Negro. Amer. J. med. Sci. 212, 404 (1946).
- Cori, C. F., Mammalian Carbohydrate Metabolism. Physiol. Rev. 11, 143 (1931).
- Cori, C. F., Symposium on Carbohydrate Metabolism; Glycogen Breakdown and Synthesis in Animal Tissues. Endocrinology 26, 285 (1940).

- Crispell, K. R.—Parson, W.—Hamlin, J.—Hallfield, G., Addison's Disease Associated with Histoplasmosis. Report of Four Cases and Review of the Literature. *Amer. J. Med.* 20, 23 (1956).
- Crooke, A. C., Change in Basophil Cells of Pituitary Gland Common to Conditions with Exhibit Syndrome Attributed to Basophil Adenoma. *J. Path. Bact* 47, 339 (1935).
- Crooke, A. C.—Callow, R. K., Differential Diagnosis of Forms of Basophilism (Cushing's Syndrome), Particularly by Estimation of Urinary androgens. *Quart. J. Med.* 8, 233 (1939).
- Cutler, H. H.—Power, M. H.—Wilder, R. M., Concentrations of Sodium, Chloride and Potassium in Blood Plasma and Urine of Patients with Addison's Disease; their Diagnostic Significance. *Proc. Mayo Clin.* 13, 244 (1938a).
- Cutler, H. H.—Power, M. H.—Wilder, R. M., Concentration of Chloride, Sodium and Potassium in Urine and Blood; their Diagnostic Significance in Adrenal Insufficiency. *JAMA* 111, 117 (1938b).
- Darrow, D. C.—Miller, H. C., Production of Cardiac Lesions by Repeated Injections of Desoxycorticosterone Acetate. *J. clin. Invest.* 21, 601 (1942).
- Daughaday, W. H.—Jaffe, H.—Williams, R. H., Chemical Assay for "Cortin"; Determination of Formaldehyde Liberated on Oxydation with Periodic Acid. *J. clin. Endocr.* 8, 166, (1948).
- Desaulles, P.—Tripod, J.—Schuler, W., Wirkung von Elektrocortin auf die Elektrolyt- und Wasserausscheidung im Vergleich zu Desoxycorticosteron (Effect of Elektrocortin on Elektrolyte and Water Excretion in Comparison with Desoxycorticosterone). *Schweiz. med. Wschr.* 83, 1088 (1953).
- Dorfmann, R. I.—Horwitt, B. N.—Shipley, R. A., Metabolism of Steroid Hormones; Adrenal Cortical-like Material in Human Urine. *Endocrinology* 35, 121 (1944).
- Dorfmann, R. I.—Shipley, R. A.—Schiller, S.—Horwitt, B. N., Studies on "Cold-Test" as Method for Assay of Adrenal Cortical Steroids. *Endocrinology* 38, 165 (1946).
- Dorfman, A.—Apter, N. S.—Smull, K.—Bergental, D. M.—Richter, R. B., Status Epilepticus Coincident with Use of Pituitary Adrenocorticotrophic Hormone. Report of Three Case. *JAMA* 146, 25 (1951).
- Drukker, W.—Formijne, P.—Schoot, I. B., Hyperplasia of the Adrenal Medulla. *Brit. med. J.* 1, 186 (1957).
- Dubois, C.—Polonovski, M., Influence de l'adrénaline sur la concentration uréique du sang. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 91, 293 (1924).
- Duncan, L. E. jun.—Semans, J. H.—Howard, J. E., Adrenal Medullary Tumor (Pheochromocytoma) and Diabetes Mellitus; Disappearance of Diabetes after Removal of Tumor. *Ann. Intern. Med.* 20, 815 (1944).
- Eichler, O.—Klar, E.—Linder, F., Dibenamine bei Durchblutungsstörungen und Schmerz-zuständen. *Klin. Wschr.* 26, 715 (1948).
- Eisenberg, A. A.—Wallerstein, H., Pheochromocytoma of Suprarenal Medulla (Paraganglioma); Clinicopathologic Study. *Arch. Path.* 14, 818 (1932).
- Einstein, A. B.—Hartroff, Ph. M., Alteration in the Rat Adrenal Cortex Induced by Sodium Deficiency: Steroid Secretion. *Endocrinology* 10, 634 (1957).
- Elizalde (1936). — *int. Soffer, L. J.*, Diseases of the Adrenals, London 1946, 193.
- Elmadjian, F. Pincus, G., A Stress-Survival Test for Cortin. *Endocrinology* 35, 219 (1944).
- Emler, J. R.—Grimson, K. S.—Bell, D. M., Use of Piperoxan and Regitine as Routine Test in Patients with Hypertension. *JAMA* 146, 1383 (1951).
- Engel, A.—Euler, U. S., Diagnostic Value of Increased Urinary Output of Noradrenaline and Adrenaline in Phaeochromocytoma. *Lancet* 2, 387 (1950).
- Engel, F. L., The Anterior Pituitary and Adrenal Cortex. *Ann. Rev. Physiol.* 15, 397 (1953).
- Engel, G. L.—Margolin, S. G., Neuropsychiatric Disturbances in Internal Disease, Metabolic Factors and Electroencephalographic Correlations. *Arch. Intern. Med.* 70, 236 (1942).
- Engel, F. L.—Scott, J. L., Insulin-Glucose Tolerance Test. Modified Procedure for Detection of Hypoglycemia Unresponsiveness in Pituitary and Adrenal Insufficiency. *J. clin. Invest.* 29, 151 (1950).
- Escamilla, R. F., Diagnostic Significance of Urinary Hormonal Assays; Report of Experience with Measurement of 17-Ketosteroids and Follicle Stimulating Hormone in the Urine. *Ann. Intern. Med.* 30, 249 (1949).
- Euler, U. S., Noradrenaline in Hypotensive States and Shock; Physiological Aspects. *Lancet* 271, 151 (1955).
- Everse, J. W. R., Électrocortine-Aldostérone. Une nouvelle hormone du cortex-surrénal. *L'Hormone* 16, Nr. 3, 1 (1954).
- Everse, J. W. R.—De Fremery, P., On a Method of Measuring Fatigue in Rats and its Application for Testing the Suprarenal Cortical Hormone. *Acta brev. neerl.* 2, 152 (1932).

- Ewer, R. W.—Arkins, J. A.—Heffernan, B. T.—Lennon, E. J., Increased Urinary Excretion of Catechol Amins in the Absence of Known Chromaffin Tumors. A Survey by the Rabbit Aortic Strip Method of 802 Unselected, Hospitalized Patients. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 1037 (1959).
- Farber, J. E.—Gustina, F. J.—Postoloff, A. V., Cushing's Syndrome in Children; Review of Literature and Report of Case. *Amer. J. Dis. Child.* 65, 593 (1943).
- Farrell, G. L., Glomerulotropic Activity of an Acetone Extract of Pineal Tissue. *Endocrinology* 65, 239 (1959).
- Farrell, G. L.—Banks, R. C.—Koletsky, S., The Effects of Corticosteroid Injection on Aldosterone Secretion. *Endocrinology* 58, 104 (1956).
- Fazekas, Gy., Glucocorticoidok az agyban (Глюкокортикоиды в головном мозгу). *Kisérl. Orvostud.* 8, 518 (1956).
- Fazekas, Gy., Nachweis von Mineralocorticoid-Hormon im Gehirn. *Endocrinologie* 34, 108 (1957).
- Fehér, L.—Győri, Gy.—Less, E.—László, J., Familiárisan együttesen előforduló pseudohermaphroditismus femininus és hyperthecosis ovarii (Случай совместной встречаемости женского псевдогермафродитизма и гипертекоза яичника в одной семье). *Orv. Hetilap* 98, 1411 (1957).
- Ferrebee, J. W.—Ragan, C.—Atchley, D. W.—Loeb, R. F., Desoxycorticosterone Esters; Certain Effects in Treatment of Addison's Disease. *JAMA* 113, 1725 (1939).
- Ferrebee, J. W.—Parker, O.—Carnes, W. H.—Gerity, M. K.—Atchley, D. W.—Loeb, R. F., Certain Effects of Desoxycorticosterone; Development of "Diabetes Insipidus" and Replacement of Muscle by Sodium in Normal Dogs. *Amer. J. Physiol.* 135, 230 (1941).
- Finkelstein, M.—Goldberg, S., A Test for Qualitative and Quantitative Estimation in Pregnancy 3 α , 17 α , 20 α -triol-11-one in Urine and its Significance in Adrenal Disturbances. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1063 (1957).
- Firor, W. M., Adrenal Hemorrhage in Children. *Sth. med. J. (Bghm, Ala.)* 30, 306 (1937).
- Földi, M.—Stark, E.—Rév, J.—Mihály, K.—Herman, R.—Réfi, Z., Spontane Benzoesäureausscheidung bei Nierenkrankheiten. *Acta Med. Hung.* 14, 303 (1959).
- Follis, R. H. jr.—Orent-Keiles, E.—McCullum, E. V., Production of Cardiac and Renal Lesions in Rats by a Diet Extremely Deficient in Potassium. *Amer. J. Path.* 18, 29 (1942).
- Forsham, P. H.—Bennett, L. L.—Roche, M.—Reiss, R. S.—Slessor, A.—Flink, E. B.—Thorn, G. W., Clinical and Metabolic Changes in Addison's Disease Following the Administration of Compound E Acetate (11-dehydro, 17-hydroxycorticosterone Acetate). *J. clin. Endocr.* 9, 660 (1949).
- Friderichsen, C., Suprarenal Haemorrhage in Infants. *Ugersh. f. Laeger Kobenh.* 79, 1817 (1917).
- Gaunt, R., Endocrine Factors in Water Diuresis and Water Intoxication. *Trans. N. Y. Acad. Sci.* 6, 179 (1944).
- Gaunt, R.—Renzi, A. A.—Chart, J. J., Aldosterone—a Review. *J. clin. Endocr. Metab.* 15, 621 (1955).
- Geller, J.—Alvarez, A. S.—Gurman, A.—Athos, De Freitas—Galtrione, J. L.—Soffer, L. J., Effect of Prednisone and Adrenal Responsiveness to Corticotropin in Normal Subjects and in Patients with Treated and Untreated Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocr.* 18, 409 (1958).
- Генес, Г. С., О невралльной регуляции эндокринных желез. *Успехи совр. биол.* 37, 1 (1954).
- Geppert, L. J.—Spencer, W. A.—Richmond, A. M., Adrenal Insufficiency in Infancy; Clinical Classifications Review and Report of Case. *J. Pediat.* 37, 1 (1950).
- Germer, W. D.—Klöss, J., Über das Phäochromocytom; Fragen der Diagnostik und des operativen Vorgehens. *Med. Klin.* 48, 200 (1953).
- Ginandes, G. J.—Howard, J. E., Case of Waterhouse-Friderichsen Syndrome due to Hemophilus Influenza. *J. Mt. Sinai Hosp.* 14, 778 (1947).
- Golden, A. (Atlanta Ga.)—Bondy, P. K.—Sheldon, W. H., Pituitary Basophile Hyperplasia and Crooke's Hyaline in Man after ACTH Therapy. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 74, 455 (1950).
- Goldenberg, M., Adrenal Medullary Function. *Amer. J. Med.* 10, 627 (1951).
- Goldenberg, M.—Snyder, C. H.—Aranov, H., New Test for Hypertension due Circulating Epinephrine. *JAMA* 135, 971 (1947).
- Goldenberg, M.—Pines, K. L.—Baldwin, E. de F.—Greene, D. G.—Roh, C. E., The Hemodynamic Response of Man to Nor Epinephrine and Epinephrine and its Relation to the Problem of Hypertension. *Amer. J. Med.* 5, 792 (1948).
- Goldenberg, N.—Faber, M.—Alston, E. J.—Chargoff, E. C., Evidence for the Occurrence of Nor-Epinephrine in the Adrenal Medulla. *Science* 109, 534 (1949).

- Goldenberg, M. — Aranow, H. jun., Diagnosis of Pheochromocytoma by the Adrenergic Blocking Action of Benzodioxan. *JAMA* 143, 1139 (1950).
- Goldsmith, R. S. — Bartter, F. C. — Rosch, P. J. — Meroney, W. H. — Herndon, E. G., "Primary Aldosteronism" Associated with Significant Edema. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 323 (1958).
- Goldstein, A. E. — Rubon, S. W. — Askin, J. A., Carcinoma of Adrenal Cortex with Adrenogenital Syndrome in Children. *Amer. J. Dis. Child.* 72, 563 (1946).
- Gömöri, P. — Gláz — E. — Suhanyeczky, A. — Csapó, G., Aldosterone and Hydrocortisone Secretion in Dehydration. *Lancet*, 1, 259 (1960).
- Gömöri, P. — Gláz, E. — Weisz, P. — Suhanyeczky, A. — Dési, I. — Rigó, J., The Effect of Humoral Factors on Renal Function in Dehydration. III. Increase in an Aldosterone-like Activity in Dehydration. *Acta. Med. Hung.* 11, 371 (1957).
- Goodof, I. I. — McBryde, C. M., Heart Failure in Addison's Disease with Myocardial Changes of Potassium Deficiency. *J. clin. Endocr.* 4, 30 (1944).
- Gordan, G. S. — Bentinck, R. C. — Eisenberg, E., The Influence of Steroids on Cerebral Metabolism. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 54, 575 (1951).
- Gordon, A. S. — Katsch, G. G. F., Relation of Adrenal Cortex to Structure and Phagocytic Activity of Macrophagic System. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 52, 1 (1949).
- De Graeff, J. — Moolenaar, A. J., Pheochromocytoma: a Report of Seven Cases. *Acta med. Scand.* 164, 419 (1959).
- Griffith, F. R. jun. — Omachi, A. — Lockwood, J. E. — Loomis, T. A., Effect of Intravenous Adrenalin on Blood Flow, Sugar Retention, Lactate Output and Respiratory Metabolism of Peripheral (Leg) Tissues in Anesthetized Cat. *Amer. J. Physiol.* 149, 64 (1947).
- Grimson, K. S. — Longino, F. H. — Kernodle, C. E. — O'Rear, H. B., Treatment of Patient with Pheochromocytoma; Use of Adrenolytic Drug before and during Operation. *JAMA* 140, 1273 (1949).
- Grollman, A., Biological Assay of Adrenal Cortical Activity. *Endocrinology* 29, 855 (1941).
- Grollman, A. — Firor, W. M., Studies on Adrenal; Extraction of Cortical Hormone from Urine. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 30, 669 (1933a).
- Grollman, A. — Firor, W. M., Studies on Adrenal; Preparation of Active Extract of Hormone of Adrenal Cortex. *J. Biol. Chem.* 100, 429 (1933b).
- Grollman, A. — Harrison, T. R. — Williams, J. R. jun., Effect of Various Sterol Derivates on Blood Pressure of Rat. *J. Pharmacol.* 69, 149 (1940).
- Gross, F. — Gysel, H., The Action of Electro cortin in the Adrenalectomized Dog. *Acta Endocr. (Kbh.)* 15, 199 (1954).
- Grumbach, M. M. — Pucharme, J. R. — Moloshok, R. E., On the Fetal Masculinizing Action of Certain Oral Progestins. *J. clin. Endocr. Metab.* 19, 1369 (1959).
- Guarneri, V. — Evans, J. A., Pheochromocytoma; Report of a Case with a New Diagnostic Test. *Amer. Med.* 4, 806 (1948).
- Gurling, K. J. — Rackow, F. — Smith, M. J., Addison's Disease Complicated by Pregnancy and Diabetes Mellitus. *Lancet* 267, 316 (1954).
- Guthrie, L. — Emery, W. de E., Precocious Obesity, Premature Sexual and Physical Development, and Hirsuties in Relation to Hypernephroma and other Morbid Conditions. *Trans. clin. Soc. London* 40, 175 (1907).
- Guttman, P. H., Addison's Disease; Statistical Analysis of 566 Cases and Study of Pathology. *Arch. Path.* 10, 742, 895 (1930).
- Гзгзян, Д. М., Влияние частичной экстирпации надпочечников на высшую нервную деятельность у собак. Диссертация. — *Физиол. журн. СССР.* 35, 6 (1949). — *Ibid.* 36, Nr. 3. (1950).
- Hahn, W., Beitrag zur Diagnostik und Therapie des Nebennierenmarktumors. *Z. ges. inn. Med.* 2, 544 (1947).
- Hartman, F. A. — Lewis, L. A. — Thatcher, J. S. — Street, H. R., Effect of Adrenal Factors on Plasma Proteins. *Endocrinology* 31, 287 (1942).
- Hartroff, P. M. — Eisenstein, A. B., Alterations in the Adrenal Cortex of the Rat Induced by Sodium Deficiency: Correlation of Histologic Changes with Steroid Hormone Secretion. *Endocrinology* 60, 641 (1957).
- Hayano, M. — Schiller, S. — Dorfmann, R. I., Influence of Various Steroids on Oxidative Function of Rat Tissue Preparations. *Endocrinology* 46, 387 (1950).
- Haydar, N. A. — Marc, J. R. St. — Reddy, W. J. — John, A. B. — Lardlow, C. — Thorn, G. W., Adrenocortical Insufficiency with Normal Basal Levels of Urinary 17-OH Corticoids: Diagnostic Implication. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 121 (1958).
- Haymaker, W. — Anderson, E., Syndrome Arising from Hyperfunction of Adrenal Cortex: Adrenogenital and Cushing's Syndromes-Review. *Int. Clin.* 4, 244 (1938).

- Heard, R. D. H.—Sobel, H., Steroids. VIII. A Colorimetric Method for the Estimation of Reducing Steroids. *J. Biol. Chem.* 165, 687 (1946a).
 Heard, R. D. H.—Sobel, H.—Venning, E. H., Neutral Lipidesoluble Reducing Substances of Urine as Index of Adrenal Cortical Function. *J. Biol. Chem.* 165, 699 (1946b).
 Hechter, O.—Zaffaroni, A.—Jacobsen, R. P.—Levy, H.—Jeanloz, R. W.—Schenker V.—Pincus, G., *Rec. Prog. Hormone Res.* 6, 215 (1951).
 Hedinger, E., Struma Medullaris Cystica Suprarenalis. *Frankfurt. Z. Path.* 7, 112 (1914).
 Heinzel, F.—Matthes, K.—Mechelke, K.—Nusser, E., Die Kreislaufwirkung des Regitin beim gesunden Menschen. *Cardiologia (Basel)* 21, 743 (1952).
 Helve, O., Study of Metabolism in Addison's Disease. On Metabolism of Lipids, Nitrogen, and Minerals and on Vitamin C Household. *Acta med. scand.* 128, 1 (1947).
 Hernberg, C. A., Observations on the Size of Lymphocytes in the Blood in Addison's Disease, Panhypopituitarism, and Cushing's Syndrome during Treatment. *Acta med. scand.* 144, 380 (1953).
 Hetényi, G., A fekélybetegség időszerű kérdései (Современные вопросы язвенной болезни). Akadémiai Kiadó, Budapest 1954.
 Hewitt, P. H., Addison's Disease Occurring in Sisters. *Brit. Med. Journ.* II., 1530 (1957).
 Hines, E. A. jun.—Brown, G. E., Standard Stimulus for Measuring Vasomotor Reactions: its Applications in Study of Hypertension. *Proc. Mayo Clin.* 1, 332 (1932).
 Hoffman, W. C.—Lewis, R. A.—Thorn, G. W., Electroencephalogram in Addison's Disease. *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 70, 335 (1942).
 Holl, G., Zwei männliche Fälle von Nebennierenrindentumoren mit innersekretorischen Störungen. *Dtsch. Z. Chir.* 226, 277 (1930).
 Holló, I.—Stark, E.—Vági, O., Jodine and Adrenocortical Function *Brit. Med. Journ.* II, 857 (1958).
 Holton, P., Noradrenaline in Tumors of Adrenal Medulla. *J. Physiol.* 108, 525 (1949a).
 Holton, P., Noradrenaline in Adrenal Medullary Tumors. *Nature (Lond.)* 163, 217 (1949b).
 Hoskins, R. G.—MacLure, C. W., The Relation of the Adrenal Glands to Blood Pressure. *Amer. J. Physiol.* 30, 192 (1911/12).
 Houston, J. C.—Pric, T. M. L., Addison's Disease; Clinical Review of Thirty-four Cases, with Reports of Three Cases Showing Associated Thyrotoxicose. *Guy's Hosp. Rep.* 97, 254 (1948).
 Howard, J. E.—Borker, W. H., Paroxysmal Hypertension and other Clinical Manifestations Associated with Benign Chromaffin Cell Tumors (Phaeochromocytomata). *Bull. Johns. Hopk. Hosp.* 61, 371 (1937).
 Hubble, D., Cushing's Syndrome and Thymic Carcinoma. *Quart. J. Med.* 18, 133 (1949).
 Huggins, C.—Scott, W. W., Bilateral Adrenalectomy in Prostatic Cancer: Clinical Features and Urinary Excretion of 17-Ketosteroids and Estrogen. *Ann. Surg.* 122, 1031 (1945).
 Hurxthal, L. M.—Musulin, N., *Clinical Endocrinology*. J. B. Lippincott Company. Philadelphia. London. Montreal (1953).
 Hutchinson, R., On Suprarenal Sarcoma in Children with Metastases in the Skull. *Quart. J. Med.* 1, 33 (1907—1908).
 Ingle, D. J., Quantitative Assay of Adrenal Cortical Hormones by Muscle-Work Test in Adrenalectomized-Nephrectomized Rat. *Endocrinology* 34, 191 (1944).
 Ingle, D. J., Biologic Properties of Cortisone; Review., *J. clin. Endocr.* 10, 1312 (1950).
 Iseri, L. T.—Henderson, H. W.—Derr, J. W., Use of Adrenolytic Drug, Regitine in Pheochromocytoma. *Ann. Heart J.* 42, 129 (1951).
 Jacobsen, R. P.—Pincus, G., Chemistry of Adrenal Steroids. *Amer. J. Med.* 10, 531 (1951).
 Jailer, W. J., Virilism. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 29, 377 (1953).
 Jaudon, J. C., Addison's Disease in Children. *J. Pediat.* 28, 737 (1946a).
 Jaudon, J. C., Addison's Disease in Infant. *J. clin. Endocr.* 6, 558 (1946b).
 Jenkins, J. S.—Spence, A., Effect of Corticotropin and 9-alfa-fluorohydrocortisons on Urinary Steroids in Cushing's Syndrome, *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 621 (1957).
 Johnson, H. T.—Nesbit, R. M., 17-Ketosteroids in Diagnosis of Adrenal tumors. *Surgery* 21, 184 (1947).
 Julesz, M.—Faredin, J.—Tényi, M., Izolált 17-ketosteroid-anyagszerezhavar corticogenitalis syndromában (Нарушение обмена веществ изолированных 17-кетостероидов при кортикогенитальном синдроме). *Magy. Belorv. Arch.* 18, 33 (1960).
 Kekwick, A.—Pawan, G. L., Oral Aldosterone; Effect in a Case of Addison's Disease. *Lancet* 267, 162 (1954).
 Kelley, V. C.—Ely, R. S.—Raile, R. B., Metabolic Studies in Patients with Congenital Adrenal Hyperplasia. Effects of Cortisone Therapy. *J. clin. Endocr.* 12, 1140 (1952).

- Kendall, E. C. 1937. — цит. Williams, R. H., Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Comp., Philadelphia 1950. 250.
- Kendall, E. C., Adrenal Cortex. Arch. Path. 32, 474 (1941).
- Kepler, E. J. — Keating, F. R. jun., Diseases of Adrenal Glands; Tumors of Adrenal Cortex, Diseases of Adrenal Medulla and Allied Disturbances. Arch. Int. Med. 68, 1010 (1941).
- Kepler, E. J. — Sprague, R. G. — Clagget, O. Th. — Power, M. H. — Mason, H. L. — Rogers, H. M., Adrenal Cortical Tumor Associated with Cushing's Syndrome; Report of Case with Metabolic Studies and Remarks on Pathogenesis of Cushing's Syndrome. J. clin. Endocr. 8, 499 (1948).
- Kinsman, J. M. — D'Alonzo, C. A. — Russi, S., Fulminating Meningococcic Septicemia Associated with Adrenal Lesions; Analysis and Discussion of 7 Cases. Arch. Int. Med. 78, 139 (1946).
- Kis-Várdy, G., Durch Adrenosympathikoblastom hervorgerufenen Cushing-Syndrom. Fortschr. Röntgenstr. 82, 610 (1955).
- Klein, R. — Livingston, S., Effect of Adrenocorticotrophic Hormone in Epilepsy. I. Pediat. 37, 733 (1950).
- Kleinsorge, H. — Rösner, K., Diagnose und Konservative Therapie des Phäochromocytoms. Ärztl. Wschr. 8, 639 (1953).
- Koczorek, Kh. R. — Wolff, H. P. — Beer, M. L., Über die Aldosteronausscheidung bei Schwangerschaften und bei Schwangerschaftstoxikosen. Klin. Wschr. 35, 497 (1957).
- Knowlton, A. I. — Loeb, E. N. — Stoerk, H. C. — Seegal, B. C., Desoxycorticosterone Acetate; Potentiation of its Activity by Sodium Chloride. J. Exper. Med. 85, 187 (1947).
- Kovács, K. — Dávid, M. — Weisz, P., Aldosteronotroph és corticosteronotroph anyag az emberi agyban (Наличие альдостеронотропного и кортикостеронотропного веществ в головном мозгу человека). Orv. Hetilap 101, 1053 (1960).
- Kuizenga, M. H. — Cartland, G. F., Fractionation Studies on Adrenal Cortex Extract with Notes on Distribution of Biological Activity among Crystalline and Amorphous Fractions. Endocrinology 24, 526 (1939).
- Kunstädter, R. H., Waterhouse-Friderichsen Syndrome. Arch. Pediat. 56, 489 (1939).
- La Due, J. S. — Murison, P. J. — Pack, G. T., Use of Tetraethylammonium Bromide as Diagnostic Test for Pheochromocytoma. Ann. intern. Med. 29, 915 (1948).
- Laqueur, G. L., Cytological Changes in Human Hypophyses after Cortisone and ACTH Treatment. Science 112, 429 (1950).
- Laewen, A., Quantitative Untersuchungen über die Gefäßwirkung von Suprarenin. Arch. exp. Path. 51, 415 (1904).
- Leone, G. E., Spontaneous Hemorrhage into Suprarenals (Suprarenal Apoplexy). Ann. intern. Med. 14, 2137 (1941).
- Levy, M. S. — Power, M. H. — Kepler, E. J., Specificity of "Water Test" as Diagnostic Procedure in Addison's Disease. J. clin. Endocr. 6, 607 (1946).
- Lewin, E. — Wassen, F., Effect of Combined Injections of Desoxycortone Acetate and Ascorbic Acid on Rheumatoid Arthritis. Lancet 2, 993 (1949).
- Lewis, R. A. — Klein, R. — Wilkins, L., Congenital Adrenal Hyperplasia with Pseudohermaphroditism and Symptoms of Addison's Disease; Clinical Course Following Bilateral Total Adrenalectomy, with Metabolic Studies, Pathologic Findings and Discussion of Etiology. J. clin. Endocr. 10, 703 (1950).
- Lichtenberg, E. — Stricker, E. — Buetti, C., Untersuchungen bei einem Phäochromocytom. Helv. med. Acta 19, 378 (1952).
- Lichtfield, J. W. — Peart, W. S., Pheochromocytoma with Normal Excretion of Adrenaline and Noradrenaline. Lancet 272, 1289 (1956).
- Liddle, G. W. — Pechet, M. M. — Bartter, F. C., Enhancement of Activity of Hydrocortisone by Substitution of a Halogen Atom in the 9-alpha Position. Abstr. o. Papers Presented at the Thirty-sixth Meeting of the Endocrine Society, 1954. — J. clin. Endocr. Metab. 14, 813 (1954).
- Lindsay, J. W. — Rice, E. C. — Selinger, M. A. — Robins, L., Waterhouse-Friderichsen Syndrome. Acute Bilateral Suprarenal Hemorrhage. Amer. J. med. Sci. 201, 263 (1941).
- Linsay, A. E. — Migeon, C. J. — Nugent, Ch. A. — Brown, H., The Diagnostic Value of Plasma and Urinary 17-OH Corticosteroid Determination in Cushing's Syndrome. Amer. Journ. Med. 20, 15 (1956).
- Linser, P., Über die Beziehungen zwischen Nebennieren und Körperwachstum, besonders Riesenwuchs. Beitr. klin. Chir. 37, 282 (1903).
- Lippel, (1901): цит. Williams, R. H., Textbook of Endocrinology 263. W. B. Saunders Comp. Philadelphia 1950.

- Lisser, H., Successful Removal of Adrenal Cortical Tumor Causing Sexual Precocity in Boy Five Years of Age. *Trans. Amer. Ass. Physicians* 48, 224 (1933).
- Lisser, H., Case of Adrenal Cortical Tumor in Adult Male Causing Gynecomastia and Lactation. *Endocrinology* 20, 567 (1936).
- Little, E. G. G., Gase Purpura, Ending Fatally, Associated with Haemorrhage into the Suprarenal Capsules. *Brit. J. Derm.* 13, 445 (1901).
- Loeb, R. F., Adrenal Cortex and Electrolyte Behaviour. Harvey lect. *Bull. N. Y. Med.* 18, 263 (1942).
- Loewi, O., Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. II. *Arch. ges. Physiol.* 193, 201 (1921).
- Lohmann, V., Über Diabetes mellitus bei Nebennierenmarktumoren. *Dtsch. med. Wschr.* 75, 138 (1950).
- Long, C. N. H., Relation of Chloesterol and Ascorbic Acid to Secretion of Adrenal Cortex. *Recent. Progr. Hormone Res.* 1, 99 (1947).
- Long, C. N. H.—Katzin, B.—Fry, E. G., Adrenal Cortex and Carbohydrate Metabolism. *Endocrinology* 26, 309 (1940).
- Lukens, F. D. W.—Flippin, H. F.—Thigpen, F. M., Adrenal Cortical Adenoma with Absence of the Opposite Adrenal; Report of Case with Operation and Autopsy. *Amer. J. med. Sci.* 193, 812 (1937).
- Lützenkirchen, A., Der Thorn-Test und seine klinische Bedeutung. *Dtsch. Med. Wschr.* 76, 1600 (1951).
- Mader, I. J.—Iseri, L. T., Spontaneous Hypopotassemia, Hypomagnesemia, Alkalosis and Tetany: Metabolic and Physiologic Studies. *J. Lab. clin. Med.* 44, 895 (1954).
- Maier, H. C., Intrathoracic Pheochromocytoma; with Hypertension. *Ann. Surg.* 130, 1059 (1949).
- Mainzer, F., Nebennierensyndrom mit arterieller Hypertension. *Acta med. scand* 87, 50 (1935).
- Manasse, P., Über die hyperplastischen Tumoren der Nebennieren. *Virchow's Arch. path. Anat.* 133, 391 (1893).
- Marchetti, G., Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Nebennieren. *Virchow's Arch. path. Anat.* 177, 227 (1904).
- Margitay—Becht, E.—Gömöry, P., A veseműködés Addison-kórban (Почечная функция при аддисоновой болезни.) *Orv. Hetilap* 82, 918 (1938a).
- Margitay—Becht, E.—Gömöri, P., Die Nierenfunktion bei der Addisonschen Krankheit. *Z. ges. exp. Med.* 104, 22 (1938b).
- Martin, J. D.—Mills, J. H., Aldosteron Excretion in Normal and Toxaemic Pregnancies. *Brit. Med. J.* 11, 571 (1956).
- Martin, M. M.—Gray, C. H.—Livingstone, J. L.—Lummon, B. J., Urinary Metabolites of Cortisol in Adrenal Insufficiency and in Pituitary Eunuchoidism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1168 (1957).
- Mason, H. L.—Engstrom, W. W., 17-Ketosteroids: their Origin, Determination and Significance. *Physiol. Rev.* 30, 321 (1950).
- Mayock, R. L.—Rose, E., Insensitivity to Epinephrine in Patient with a Functioning Tumor of Adrenal Medulla. *Amer. J. Med. Sci.* 213, 324 (1947).
- McCoy, G. E.—Bridgeman, M. L., Use of Drugs in Diagnosis and Treatment of Pheochromocytoma; Case Report. *Pediatrics* 6, 286 (1950).
- McCullagh, E. P.—Ryan, E. J., Use of Desoxycorticosteroneacetate in Addison's Disease. *JAMA* 114, 2530 (1940a).
- McCullagh, E. P.—Cuyler, W. K., Positive Friedman Tests in Nonpregnant States. *Amer. J. clin. Path.* 10, 593 (1940b).
- McCullagh, E. P.—Schneider, R. W.—Bowman, W.—Smith, M. B., Adrenal and Testicular Deficiency; Comparison Based on Similarities in Androgen Deficiency, Androgen and 17-Ketosteroid Excretion, and on Differences in Their Effects upon Pituitary Activity. *J. clin. Endocr.* 8, 275 (1948).
- McKeith, R., Adrenal Sympathetic Syndrome; Chromaffin Tissue Tumour with Paroxysmal Hypertension. *Brit. Heart. J.* 6, 1 (1944).
- McLean, J. P.—Lipsett, M. P.—Li, M. C.—West, Ch. D.—Pearson, O. H., Regulation of Salt Metabolism after Hypophysectomy in Man. *Clin. J. Endocr. Metab.* 17, 346 (1957).
- McMillan, M., Urinary Excretion of Individual Catechol Derivates. Studies by a Chemical Method. *Lancet.* 273, 715 (1957).
- McQuarrie, I.—Johnson, R. M.—Ziegler, M. R., Plasma Electrolyte Disturbance in Patient with Hypercorticoadrenal Syndrome Contrasted with that Found in Addison's Disease. *Endocrinology* 21, 762 (1937).

- McQuarrie, I. — Anderson, J. A. — Ziegler, M. R., Observations on Antagonistic Effects of Posterior Pituitary and Cortico-Adrenal Hormones in Epileptic Subject. *J. clin. Endocr.* 2, 406 (1942).
- Meier, R. — Bein, H. J., Neuere Befunde über die organisationsspezifischen Wirkungen am autonomen Nervensystem. *Bull. schweiz. Akad. med. Wiss.* 6, 209 (1950).
- Meyer, A. E., Psychische Störungen bei Addison'scher Krankheit. Inaugural-Dissertation. Zürich 1954.
- Mintz, N. — Geist, S. H., Adrenal Cortex in its Relation to Virilism. *J. clin. Endocr.* 1, 316 (1941).
- Moehlig, C. R. — Bates, G. S., Influence of Pituitary Gland on Erythrocyte Formation. *Arch. Intern. Med.* 51, 207 (1933).
- Moehlig, R. C. — Jaffe, L., Syndrome Simulating Diabetes Insipidus in Dogs Induced by Desoxycorticosterone Acetate; Clinical Observation of Syndrome with Addition of Tetany. *J. Lab. clin. Med.* 27, 1009 (1942). — *Harper Hosp. Bull.* 1, 9 (1941).
- Muller, A. F. — Riondel, A. M. — Manning, G., Effect of Corticotrophin on Secretion of Aldosterone. *Lancet.* 272, 1021 (1956).
- Nabarro, J. D. N., Effect of ACTH on Urinary Excretion of Pregnanediol and Pregnatriol. *Lancet* 273, 624 (1957).
- Nabarro, J. D. N. — Moxham, A. — Walker, G., Stimulation and Suppression of the Adrenal Cortex in Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 586 (1958).
- Neher, R. — Meystre, Ch. — Wettstein, A., Neue 16-alfa Hydroxysterioide aus menschlichem Urin und aus Schweine-Nebennieren; Isolierung, Konstitution, Synthesen. *Helv. Chim. Acta.* 41, 1667 (1958).
- Nelson, P. H. — Samuels, L. T., A Method for the Determination of 17-Hydroxycorticosteroids in Blood: 17-Hydroxycorticosterone in the Peripheral Circulation. *J. clin. Endocrin.* 12, 519 (1952).
- Neugebauer, F., Das Verhältnis der sekundären zu den primären Geschlechtscharakteren. *Z. Sexualwiss.* 46, 129 (1908).
- Neusser, E. — Wiesel, J., Die Erkrankungen der Nebennieren. Vienna. Alfred Holder. 2. Ausgabe (1910) 97.
- Newman, E., цит. Gláz, E. — Weisz, P., Aldosteron II. *Orv. Hetil.* 99, 1538 (1958).
- Norymberski, J. K. — Strubbs, R. D. — West, H. F., Assesment of Adreno-Cortical Activity by Assay of 17-Ketogenic Steroids in Urine. *Lancet* 164, 1276 (1953).
- O'Donnel, W. M., Changing Pathogenesis of Addison's Disease, with Special Reference to Amyloidosis. *Arch. Intern. Med.* 86, 266 (1950).
- Ogata, T. — Ogata, A., Über die Henle'sche Chromreaktion der sogenannten chromaffinen Zellen und den mikrochemischen Nachweis des Adrenalins. *Beitr. path. Anat.* 71, 376 (1922—23).
- Olsen, J. M. — Meinecke, K. H. — Olsen, K. J., Ursache der Wasserretention bei Adipositas unter besonderer Berücksichtigung des Nebennierenhormons Aldosteron. *Acta endocrin., Kbh.* 31, 384 (1959).
- Orth, J. J., Über eine Geschwulst des Nebennierenmarks nebst Bemerkungen über die Nomenklatur der Geschwülste. *Sitzungsb. deutsch. Akad. Wissensch. Berlin*, G. Reimer, (1914) No. 1.
- Paschkis, K. E. — Herbut, P. A. — Rakoff, A. E. — Cantarow, A., Case of Cushing's Syndrome with Adrenal Cortical Hyperplasia, without Pituitary Basophilic Adenoma or Hyperplasia. *J. clin. Endocr.* 3, 212 (1943).
- Paschkis, K. E. — Rakoff, A. E., Some Aspects of the Physiology of Estrogenic Hormone. *Recent Progr. Hormone Res.* 5, 115 (1950).
- Paschkis, K. E. — Rakoff, A. E. — Cantarow, A., Clinical Endocrinology. Cassel and Company Limit. London. Toronto, Melbourne, Sidney and Wellington (1954).
- Peabody, S. D., Purpura Fulminans (Waterhouse — Friderichsen Syndrome); Report of Case with Recovery. *New Engl. J. Med.* 229, 934 (1943).
- Pechet, M. M., Method for the Chromatographic Separation of Very Polar Steroids. *Science* 121, 39 (1955).
- Penfield, W., Diencephalic Autonomic Epilepsy. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 22, 358 (1929).
- Pepper, W., A Study fo Congenital Sarcoma of the Liver and Suprarenal; with Report of a Case. *Amer. J. med. Sci.* 121, 287 (1901).
- Perlmutter, M., Rapid Test for Adrenocortical Insufficiency (Preliminary Report). *JAMA* 160, 117 (1956).
- Peterson, R. E., Plasma Corticosterone and Hydrocortisone Levels in Man. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1150 (1957).

- Pfeffer, K. H.—Staudinger, H., Corticoidausscheidung bei einem Kranken mit Morbus Addison. *Med. Klin.* 47, 1425 (1952).
- Pfeffer, K. H.—Ruppel, W.—Staudinger, H.—Weissberger, L., Getrennte Bestimmung der 11-Oxy- und 11-Desoxycorticoide (Methode und eigene Ergebnisse), *Arch. exp. Path. Pharmacol.* 214, 163 (1952).
- Pincus, G.—Hoagland, H., Effects on Industrial Production of Administration of Δ^5 Pregnenolone to Factory Workers. *Psychosom. Med.* 7, 342 (1945).
- Piyaratu, P.—Rosahn, P. D., Congenital Adrenocortical Hyperplasia of Aberrant (Intratesticular) Adrenal Tissue. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1245 (1957).
- Porges, O., Über Hypoglykämie bei Morbus Addison sowie bei nebennierenlosen Hunden. *Z. klin. Med.* 69, 341 (1909).
- Porter, C. C.—Silber, R. H., Quantitative Color Reaction for Cortisone and Related 17,21-Dihydroxy-20-Ketosteroids. *J. Biol. Chem.* 185, 201 (1950).
- Pratt, J. P.—Schaefer, R. L., Sex Precocity, Virilism, Adrenal Cortical Tumor. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 49, 623 (1945).
- Priestley, J. T.—Comfort, M. W.—Radcliffe, J. jun., Total Pancreatectomy for Hyperinsulinism due to Islet-Cell Adenoma; Survival and Curve at Sixteen Months after Operation Presentation of Metabolic Studies. *Ann. Surg.* 119, 211 (1944).
- Prunty, F. T. G.—McSwiney, R. R.—Mills, I. H.—Smith, M. A., The Effects of Aldosterone in Addison's Disease and Adrenal Pseudohermaphroditism. *Lancet* 620 (1954).
- Raab, W.—Smithwick, R. H., Pheochromocytoma with Hypothalamic Manifestations and Excessive Hypermetabolism; a Case Report. *J. clin. Endocr.* 9, 782 (1949).
- Raleigh, G. W.—Philipsborne, H. F. Jr., Addison's Disease with Partial Absence of Adrenal Cortex and Gynecomastia. *Arch. Path.* 37, 213 (1944).
- Rauschkolb, E. W.—Farell, G. L., Evidence for Diencephalique Regulation of Aldosterone Secretion. *Endocrinology* 58, 526 (1956).
- Rawson, A. J.—Collins, L. H. Jr.—Grant, J. L., Histoplasmosis and Torulosis as Causes of Adrenal Insufficiency. *Amer. J. med. Sci.* 215, 363 (1948).
- Recant, L.—Hume, D. M.—Forsham, P. H.—Thorn, G. W., Studies on Effect of Epinephrine on Pituitary-Adrenocortical System. *J. clin. Endocr.* 10, 187 (1950).
- Reich, H.—Nelson, D. H.—Zaffaroni, A., Isolation of 17-Hydroxycorticosterone from Blood Obtained from Adrenal Veins of Dogs. *J. biol. Chem.* 187, 411 (1950).
- Reich, H.—Sanfilippo, S. J., Corticosteroids in Urine and Blood. *Z. Vitamin-, Hormonu Fermentforsch* 5, 381 (1953).
- Reichstein, T., Über Cortin, das Hormon der Nebenniereinde. *Helv. chim. Acta* 19, 29 (1936).
- Reilly, W. A.—Lisser, H.—Himann, F., Pseudo-Precocity; Adrenal Cortical Syndrome in Preadolescent Girls; Report of a Successfully Operated Case. *Endocrinology* 24, 9 (1939).
- Ricketts, H. T.—Brunschwig, A.—Knowlton, K., Diabetes in Totally Depancreatized Man. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 58, 251 (1945).
- Riehl, G., Über eine eigenartige Melanose. *Wien. klin. Wschr.* 30, 780 (1917).
- Robinson, F. J.—Power, M. H.—Kepler, E. J., Two New Procedures to Assist in the Recognition and Exclusion of Addison's Disease; Preliminary Report. *Proc. Mayo. Clin.* 16, 577 (1941).
- Rogoff, J. M.—Stewart, G. N., The Influence of Adrenal Extracts in the Survival Period of Adrenalectomized Dogs. *Amer. J. Physiol.* 84, 660 (1928).
- Rogoff, J. M.—Stewart, G. N., Studies on Adrenal Insufficiency; further Blood Studies (Cholesterol and Calcium) in Control Adrenalectomized Dogs. *Amer. J. Physiol.* 86, 25 (1928).
- Rosenfeld, G.—Rosenbert, E.—Ungor, F.—Dorfmann, R. I., Regulation of the Secretion of Aldosterone-like Material. *Endocrinology* 58, 255 (1956).
- Roth, G. M.—Kvale, W. F., Tentative Test for Pheochromocytoma. *Amer. J. med. Sci.* 210, 653 (1945).
- Rowntree, L. G.—Snell, A. M., A Clinical Study of Addison's Disease. *Mayo Clin. Monographs.* (1931) Phila. W. B. Saunders Co.
- Russell, J. A., Relationship of Anterior Pituitary and Adrenal Cortex in Metabolism of Carbohydrate. *Amer. J. Physiol.* 128, 552 (1940).
- Russell, J. A., Adrenals and Hypophysis in Carbohydrate Metabolism of Eviscerated Rat. *Amer. J. Physiol.* 140, 98 (1943).
- Sampayo, A. D.—Morales, I. M. L.—Lafuente, A., Studien über Physiopathologie der Nebennieren. Der Zustand de Herzens bei der chronischen Nebenniereninsuffizienz. *Endokrinologie* 14, 22 (1934).
- Sayers, G., Adrenal Cortex and Homeostasis. *Physiol. Rev.* 30, 241 (1950).
- Sayers, G.—Sayers, M. A., Pituitary-Adrenal System. *Recent Progr. Hormone Res.* 2, 81 (1948).

- Schiffer, F.—Wetheimer, E., Leanness in Adrenalectomized Rats. *J. Endocr.* 5, 147 (1947).
- Schittenhelm, A.—Bühler, F., Die Beeinflussbarkeit der Spontankreatinurie innersekretorischer Störungen durch Hormone der Hypophysenvorder- und Hinterlappens der Schilddrüse und der Nebenniere. *Z. ges. exp. Med.* 95, 206 (1935).
- Schlegel, C. G., Neurofibromatose, Recklinghausen und Phäochromocytom. *Schweiz. med. Wschr.* 90, 31 (1960).
- Schmidt, H., Der Suprarenal-genital Syndrome (Kraus). Über Zusammenhänge zwischen Nebennieren und Geschlechtsentwicklung. *Virchows Arch. path. Anat.* 251, 8 (1924).
- Schrader, G. A.—Prickett, C. O.—Salmon, W., D. Symptomatology and Pathology of Potassium and Magnesium Deficiencies in Rat. *J. Nutr.* 14, 85 (1937).
- Schneider, J. J., Studies on Excretion of Adrenocortical Compounds; Isolation of 17-hydroxy-11-dehydrocorticosterone and other Compounds from Urine of Normal Males. *J. Biol. Chem.* 183, 365 (1950).
- Schuler, W.—Desautles, P.—Meier, R., Electrocortin-Wirkung im Glykogentest. (The Action of Electrocortin in the Glycogen Test.) *Experientia (Basel)* 10, 142 (1954).
- Seelemann, K., Das Phäochromocytom im Kindesalter und seine Beziehung zum Hochdruck. *Z. Kinderheilk.* 68, 191 (1950).
- Selye, H.—Pentz, E. I., Pathogenetical Correlation between Periarthritis Nodosa, Renal Hypertension and Rheumatic Lesions. *Can. M. A. J.* 49, 264 (1934).
- Selye, H.—Bajusz, E., XV. Experimentelle Beiträge zur Frage der relativen Beteiligung von Stress und Anoxämie bei der Pathogenese gewisse Herznarkosen. *Beitr. Z. Path. Anat. u. allg. Path.* 119, 333 (1958).
- Selye, H., Acquired Adaptation to Anesthetic Effect of Steroid Hormones. *J. Immunol.* 41, 259 (1941).
- Selye, H., Correlations Between Chemical Structure and Pharmacological Actions of Steroids. *Endocrinology* 30, 437 (1942).
- Selye, H., Textbook of Endocrinology. Montreal (1947).
- Selye, H., Stress. Montreal. Acta Inc. (1950).
- Шерешевский, Н. А.—Васюкова, И. А., О так называемом вирилизме. *Клин. мед.* 9, (1948) 17.
- Simpson, S. L.—Joll, C. A., Feminization in a Male Adult with Carcinoma of the Adrenal Cortex. *Endocrinology* 22, 595 (1938).
- Simpson, S. A.—Tait, J. F., Quantitative Method for Bioassay of Effect of Adrenal Cortical Steroids on Mineral Metabolism. *Endocrinology* 50, 150 (1952).
- Simpson, S. A.—Tait, J. F.—Bush, I. E., Secretion of Saltretaining Hormone by Mammalian Adrenal Cortex. *Lancet* 2, 226 (1952).
- Simpson, S. A.—Tait, J. F., Physico-Chemical Methods of Detection of a Previously Unidentified Adrenal Hormone. In *Memoirs of the Society for Endocrinology*. No. 2. (The Determination of Adrenocortical Steroids and their Metabolites, Edited by P. Eckstein and Zuckerman, London, 1953. D. Dobson) 9.
- Simpson, S. A.—Tait, J. F.—Wettstein, A.—Neher, R.—Euw, J.—Reichstein, T., Isolierung eines neuen kristallisierten Hormones aus Nebennieren mit besonders hoher Wirksamkeit auf den Mineralstoffwechsel. *Experientia (Basel)* 9, 333 (1953).
- Simpson, S. A.—Tait, J. F.—Wettstein, A.—Neher, R.—Euw, J.—von Schindler, O.—Reichstein, T., Konstitution des Aldosterons, des neuen Mineralcorticoids. (Constitution of Aldosterone, a New Mineralcorticoid.) *Experientia (Basel)* 10, 1932 (1954).
- Snyder, C. H. (New York)—Vick, E. H., Hypertension in Children Caused by Pheochromocytoma; Report of 3 Cases and Review of Literature. *Amer. J. Dis. Child.* 73, 581 (1947).
- Soffer, A., False Positive Reaction to Piperoxan Hydrochloride Test for Pheochromocytoma. *JAMA* 148, 538 (1952).
- Soffer, L. J., Diseases of the Adrenals. Henry Kimpton, London 1946.
- Soffer, L. J., Clinical Manifestations of Adrenal Cortical Hyperfunction. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 23, 479 (1947).
- Soffer, L. J.—Engel, L. F.—Oppenheimer, B. S., Treatment of Addison's Disease with Desoxycorticosterone Acetate, by Intramuscular Injections and Subcutaneous Implantation of Pellets. *JAMA* 115, 1860 (1940).
- Soffer, L. J.—Gabrilove, J. L.—Jailer, J. W., Metabolic Studies with Adrenocorticotropin in Cushing's Syndrome and in Virilism. *J. Clin. Endocr.* 10, 594 (1950).
- Soffer, L. J.—Geller, J.—Gabrilove, J. L., Response of the Plasma 17-OH Corticosteroid Level to Gel ACTH in Tumorous and Non-tumorous Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocr. and Metab.* 17, 878 (1957).

- Spear, H. C.—Griswold, D., Use of Dibenamine in Pheochromocytoma; Report of Case. New Engl. J. Med. 239, 736 (1948).
- Sprague R. G.—Priestley, J. T.—Dockerty, M. B., Diabetes Mellitus without Other Endocrine Manifestations in Case of Tumor of Adrenal Cortex. J. Clin. Endocr. 3, 28 (1943).
- Sprague, R. G.—Power, M. H.—Masson, H. L.—Albert, A.—Mathieson, D. R.—Hench, P. S.—Kendall, E. C.—Slocumb, C. H.—Polley, H. F., Observations on Physiologic Effects of Cortisone and ACTH in Man, Arch. Intern. Med. 85, 199 (1950).
- Spühler, O.—Walther, H.—Brunner, W., Zur Diagnose, Klinik und operativen Therapie des Pheochromocytoms. Histamin und Dibenamin. Schweiz. med. Wschr. 79, 357 (1949).
- Stark, E., Contributions to the Physiology of the Adrenal Cortex. I Acta Physiol. Hung. 12, 105 (1957).
- Stark, E., Contributions to the Physiology of the Adrenal Cortex. II. Studies on the Blood Constants and Corticoid Excretion of Adrenalectomized Dogs. Acta Physiol. Hung. 12, 119 (1957).
- Stark, E., Quantitative Determination and Studies of the Excretion of Free Benzoic Acid in Man and Animal under Normal and Pathological Conditions. Acta Med. Hung. 13, 267 (1959).
- Stark, E.—Lempert, K.—Vági, O., Isolierung von freier Benzoesäure aus dem Harn von an Hypophysen-Nebennierenrinden-Hyperfunktion leidende Kranken. Naturw. 20, 593 (1957).
- Straub, B., Biokémia. Medicina könyvkiadó, Budapest, 1958.
- Sugarawa, T., Comparison of Cat Paradoxical Eye Reaction and Rabbit Intestine Strip Method for Essay of Epinephrine Content of Blood of Cat. Tohoku J. exp. med. 8, 355 (1927).
- Sulman, F. G., Chromatophorotropic Activity of Human Blood; Review of 1200 Cases. J. Clin. Endocr. Metab. 16, 755 (1956).
- Swingle, W. W.—Parkins, W. M.—Taylor, A. R.—Hays, H. W., Study of Circulatory Failure of Adrenal Insufficiency and Analogous Shock-Like Conditions. Amer. J. Physiol. 12, 659 (1938).
- Swingle, W. W.—Parkins, W. M.—Remington, J. W., Effect of Desoxycorticosterone Acetate and of Blood Serum Transfusions upon Circulation of Adrenalectomized Dog. Amer. J. Physiol. 134, 503 (1941).
- Swingle, W. W.—Remington, J. W., Role of Adrenal Cortex in Physiological Processes. Physiol. Rev. 24, 89 (1944).
- Szalmári, Ü.—Julesz, M., Temporäre Nebennierenrindenerschöpfung bei einer Kranken mit Cushing-Syndrom. Acta Med. Hung. 13, 309 (1959).
- Takamine, J., Adrenalin, the Active Principle of the Suprarenal Glands and its Mode of Preparation. Am. J. Pharm. 73, 523 (1901).
- Takamine, J., Adrenalin, the Active Principle of the Suprarenal Gland. Scottish M. a. S. J. 10, 131 (1902).
- Talbot, N. B.—Butler, A. M., Urinary 17-Ketosteroid Assays in Clinical Medicine. J. Clin. Endocr. 2, 724 (1942).
- Talbot, N. B.—Butler, A. M.—Berman, R. A., Adrenal Cortical Hyperplasia with Virilism; Diagnosis, Course and Treatment. J. Clin. Invest. 21, 559 (1942).
- Talbot, N. B.—Saltzman, A. H.—Wixon, R. L.—Wolf, J. K., The Colorimetric Assay of Urinary Corticosteroid-Like Substances. J. Biol. Chem. 160, 535 (1945).
- Talbot, N. B.—Albright, F.—Saltzman, A. H.—Zygmuntowicz, A.—Wixon, R., Excretion of 11-Oxycorticosteroid-like Substances by Normal and Abnormal Subjects. J. Clin. Endocr. 7, 331 (1947).
- Talbot, N. B.—Wood, M. S.—Worcester, J.—Christo, E.—Campbell, A. M.—Zygmuntowicz, A. S., J. Clin. Endocr. 11, 1224 (1951). цит. Paschkis, K. E.—Rakoff A. E.—Cantarow, A., Clinical Endocrinology 753. Cassel and Comp. Limit. London 1954.
- Taliaferro, I.—Adams, R. A.—Haag, H. B., Benzodioxan Test; Fall in Blood Pressure Following Its Use in Case of Renal Hypertension. JAMA 140, 1271 (1949).
- Thaddea, S., Die Nebennierenrinde. Thieme Verl. Leipzig 1936.
- Thomas, H. M. jun. Meningococcic Meningitis and Septicemia; Report of Outbreak in Fourth Service Command during Winter and Spring of 1942/43. JAMA 123, 264 (1943).
- Thomas, R. M.—Mylon, E.—Winternitz, M. C., Myocardial Lesions Resulting from Dietary Deficiency. Yale J. Biol. Med. 12, 345 (1940).
- Thompson, K. W.—Eisenhardt, L., Further Consideration of Cushing Syndrome. J. Clin. Endocr. 3, 445 (1943).
- Thompson, R. E., Biological Assay of Epinephrine. J. Amer. Pharm. A. (Scient. Ed). 34, 265 (1945).
- Thorn, G. W.—Engel, L. L.—Eisenberg, H., Effect of Corticosterone and Related Compounds on Renal Excretion of Electrolytes. J. exp. Med. 68, 161 (1938).

- Thorn, G. W. — Firor, W. M., Desoxycorticosterone Acetate Therapy in Addison's Disease Clinical Consideration. *JAMA* 114, 2517 (1940).
- Thorn, G. W. — Dorrance, S. S. — Day, E., Addison's Disease; Evaluation of Synthetic Desoxycorticosterone Acetate Therapy in 158 Patients. *Ann. Intern. Med.* 16, 1053 (1942).
- Thorn, G. W. — Clinton, M. jun., Metabolic Changes in a Patient with Addison's Disease Following Onset of Diabetes Mellitus. *J. Clin. Endocr.* 2, 335 (1943).
- Thorn, G. W. — Koepf, G. F. — Clinton, M. jun., Renal Failure Simulating Adrenocortical Insufficiency. *New Engl. J. Med.* 231, 76 (1944a).
- Thorn, G. W. — Hindle, J. A. — Sandmeyer, J. A., Pheochromocytoma of Adrenal Associated with Persistent Hypertension; Case Report. *Ann. Intern. Med.* 21, 122 (1944b).
- Thorn, H. G. W. — Forsham, P. H. — Kendall, Jr. Emerson, The Diagnosis and Treatment of Adrenal Insufficiency. Publication Number 29, American Lecture Series. A Monograph in American Lecture on Endocrinology, edited by Willard O. Thompson. Thomas (1949a).
- Thorn, G. W. и corp Medical Progress; Studies on Relation of Pituitary Adrenal Function to Rheumatic Disease. *New Engl. J. Med.* 231, 1057 (1949b).
- Tigyi, A. — Duppi, A. — Lissák, K., Neural Regulation of Adrenalin and Noradrenalin Secretion of the Adrenal Gland. *Acta Physiol. Hung.* 16, 35 (1959).
- Tipton, S. R., Effect of Extracts of Adrenal Glands on Respiration of Isolated Brain and Liver Slices. *Amer. J. Physiol.* 120, 710 (1939).
- Tobian, L. jun., Cortical Steroid Excretion in Edema of Pregnancy, Pre-Eclampsia and Essentia Hypertension. *J. Clin. Endocr.* 9, ne9 (1949).
- Trendelenburg, P., Bestimmung des Adrenalinhalt im normalen Blut sowie beim Abklingen der Wirkung einer einmaligen intravenösen Adrenalininjektion mittels physiologischer Meßmethode. *Arch. exp. Path. Pharmac.* 63, 161 (1910).
- Trowbridge, W. P. E. — Mills, L. C. — Newton, B. L. — Tuttle, L. — Hetting, R. A. — Collins, V. P. — Gordon, W. B., Adrenocortical Carcinoma Causing Feminisation in Adult Male: Hormonal Considerations and Results of Heterotransplantation of the Tumor on Guinea-Pigs. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 310 (1958).
- Truszkowski, R. — Zwemer, R. L., Determination of Blood Potassium. *Biochem. J.* 31, 229 (1937).
- Venning, E. H. — Kazmin, V. E. — Bell, J. C., Biological Assay of Adrenal Corticoids. *Endocrinology* 38, 79 (1946).
- Venning, E. H. — Browne, J. S. L., Excretion of Glycogenic Corticoids and of K17-Ketosteroids in Various Endocrine and Other Disorders. *J. Clin. Endocr.* 7, 79 (1947).
- Venning, E. H. — Dyrenfurth, J. — Beck, J. C., Effect of Cortorpin and Prednisone on the Excretion of Aldosterone in Man. *J. Clin. Endocr. Metab.* 16, 1541 (1956).
- Venning, E. H. — Dyrenfurth, I. — Giroud, C. J. P., Aldosterone Excretion in Healthy Persons. *J. Clin. Endocr. Metab.* 16, 1326 (1956).
- Venning, E. H. — Primrose, T. — Caligaris, L. C. S. — Dyrenfurth, I., Aldosterone Excretion in Pregnancy. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 473 (1957).
- Venning, E. H. — Randall, J. P. — György, P., Excretion of Glucocorticoids in Newborn. *Endocrinology* 45, 430 (1949).
- Verdonk, G. J., Adrenal Hemorrhage Following Heparin Therapy; Case. *Ned. T. Geneesk.* 91, 2409 (1947).
- Vermulen, V., 17-Ketosteroids after Prednisone and Prednisolone. *Lancet* 273, 27 (1957).
- Vulpian, E. F. A., Note sur les réaction propres au tissu des capsules surrénales chez les reptiles. *Gaz. méd.* (1857).
- Wallach, S. — Brown, H. — Englert, E. — Eik-Nes, K., Adrenocortical Carcinoma with Gynecomastia: a Case Report and Review of the Literature. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 945 (1957).
- Walters, W. — Wilder, R. M. — Kepler, E. J., Suprarenal Cortical Syndrome with Presentation of 10 Cases. *Ann. Surg.* 100, 670 (1934).
- Wang, F. C. — Verzár, F., Comparison between Glycogenetic Property of Desoxycorticosterone 11-dehydro-17-hydroxy Corticosterone (Compound E) and Adrenal Cortical Extract. *Amer. J. Physiol.* 159, 263 (1949).
- Warter, J. — Schwartz, J., Les insuffisances surrénales chroniques. *Journal Suisse de Médecine* 83, 971 (1953).
- Waterhouse, R., Cases of Suprarenal Apoplexy. *Lancet* 1, 577 (1911).
- Watkins, O. — Smith, G. V., Biochemical Studies on Effect of Adrenalin upon Nitrogen Metabolism of Rabbits. *Amer. J. Physiol.* 96, 29 (1931).
- Weber, F. P., Cutaneous Striae, Purpura, High Blood Pressure, Amenorrhea and Obesity of the Type Sometimes Connected with Cortical Tumours of the Adrenal Glands, Occurring in the Absence of Any Such Tumour; with Some Remarks on the Morphogenetic and Hormonic Effects of True Hypernephromata of the Adrenal Cortex. *Brit. J. Derm.* 38, 1 (1926).

- Wegelin, C., Über einen chromaffinen Tumor der Nebenniere. *Verh. dtsh. path. Ges.* 15, 255 (1912).
- Weisz, P.—Gláz, E.—Gáti, T., Der zeitliche Ablauf der durch ACTH verursachten Funktionssteigerung der Nebennierenrinde an Ratten mit durchschnittenem Rückenmark. *Acta Physiol. Acad. Sci. Hung.* 6, 331 (1954).
- Weisz, P.—Gláz, E.—Kertai, P.—Weisz, K.—Wasenszky, Sz.—Gáti, T., Ausbildung des bedingten Reflexes in Verbindung mit der Function der Nebennierenrinde. *Acta. Physiol. Hung.* 4, 307 (1953).
- West, Ch. D.—Damast, B.—Pearson, O. H., Urinary Estrogen Excretion in Cushing's Syndrome. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 15 (1958).
- Westphal, U.—Firschein, H. E.—Pearce, E. L., Transport of Cortisol-4-C¹⁴ and Progesteron-4-C¹⁴ by Serum Proteins as Demonstrated by Paper Electrophoresis and Paper Chromatography. *Amer. J. Physiol.* 185, 54 (1956).
- Wilburne, M.—Katz, L. N.—Rodbard, S.—Surtshin, A., Action of N, N-dibenzyl-beta-chloroethylamine (Dibenamine) in Hypertensive Dogs., *J. Pharmacol.* 90, 215 (1947).
- Wilkins, L.—Gardner, L. I.—Crigler, J. F. Jr.—Silverman, S. H.—Migeon, C. J., Further Studies on Treatment of Congenital Adrenal Hyperplasia with Cortisone; Comparison of Oral and Intra-Muscular Administration of Cortisone, with Note on Suppressive Action of Compounds F and B on Adrenal. *J. clin. Endocr.* 12, 257 (1952).
- Wilkins, L.—Jones, H. W. jun.—Holman, G. H.—Stempfel, R. S. jun., Masculinisation of the Female Associated with Administration of Oral and Intramuscular Progestins during Gestation: Non-Adrenal Female Pseudohermaphroditism. *J. Clin. Endocr. Metab.* 18, 559 (1958).
- Wilkins, L.—Lewis, R. A.—Klein, R.—Rosembert, E., Suppression of Androgen Secretion by Cortisone in Case of Congenital Adrenal Hyperplasia: Preliminary Report. *Bull. Johns Hopkins Hops.* 86, 249 (1950).
- Williams, H. L. (London, Ontario, Canada)—Watson, E. M., Influence of Hormones upon Phosphatase Content of Rat Femurs; Effects of Adrenal Cortical Substances and Parathyroid Extract. *Endocrinology* 29, 250 (1941).
- Williams, R. H., Textbook of Endocrinology. W. B. Saunders Comp. Philadelphia 1950. 273.
- Willson, D. M.—Ryneerson, E. H.—Dry, T. J., Cardiac Failure Following Treatment of Addison's Disease with Desoxycorticosterone Acetate. *Proc. Mayo Clin.* 16, 168 (1941).
- Wolff, H. P.—Koczorek, Kh. R.—Jesch, W.—Buchborn, E., Untersuchungen über die Aldosteronausscheidung bei Leberkranken. *Klin. Wschr.* 34, 366 (1956).
- Wolff, H. P.—Koczorek, Kh. R.—Buchborn, E.—Köhler, M., Über die Aldosteronaktivität und Natrium Retention bei Herzkrankheiten und ihre pathophysiologische Bedeutung. *Klin. Wschr.* 34, 1105 (1956).
- Wolff, H. P.—Koczorek, Kh. R.—Buchborn, E., Hyperaldosteronism in Heart Disease. *Lancet* 273, 63 (1957).
- Wright, D. O.—Reppert, L. B., Fulminating Meningococcemia with Vascular-Collapse (Waterhouse-Friderichsen Syndrome); Report of 4 Adult Patients who Recovered. *Arch. Intern. Med.* 77, 143 (1946).
- Young, H. H., Genital Abnormalities, Hermaphroditism and Related Adrenal Diseases. Baltimore. Williams and Wilkins (1937).
- Zaffaroni, A.—Burton, R. B.—Keutmann, E., Adrenal Cortical Hormones; Analysis by Paper Partition Chromatography and Occurence in Urine of Normal Persons. *Science* 111, 6 (1950).
- Zimmermann, W., Chemische Bestimmungsmethoden von Steroidhormonen in Körperflüssigkeiten. Springer-Verlag, Berlin—Göttingen—Heidelberg 1955.

НЕВРОЭНДОКРИННЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ ЖЕНСКИХ ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗ

При работе над данной монографией перед нами встал вопрос о том, кому следует написать главу об эндокринологии женских половых желез: нам или специалисту-врачу данной отрасли медицины. Можно ли нам, терапевтам, взяться за изложение патомеханизма и диагностики расстройств менструального цикла? Когда мы все же решили сами написать и данную главу, мы представили себе проблемы практического врача, нуждающегося в таком обобщенном изложении заболеваний женских половых желез, которое помогло бы ему правильно лечить больных. Приводя различные схемы, можно дать ориентиры для лечебного подхода, но эффективность врачебной деятельности зависит от знания физиологических основ. Значительная часть врачей дает своим больным гормоны, исходя из ложного представления о патомеханизме менструальных расстройств, рассматривающего эти заболевания как «заболевания на почве недостатка гормонов», и часто забывает о том, что женщина может не менструировать при наличии всех необходимых гормонов, просто из-за отсутствия сочетания их действия. Думается, что терапевт-эндокринолог, который разбирается в вопросе эндокринологии женского организма, может оказать большую помощь практическим врачам, чем гинеколог-эндокринолог, немного разбирающийся в вопросах внутренних болезней.

НОРМАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧНИКА

Яичники являются цитогенными и эндокринными железами. В зависимости от этого они выполняют следующие задачи: 1. Выработка яйцеклеток. 2. Выработка: а) фолликулярного гормона (эстрогенов) и б) гормона желтого тела. Работа яичников находится под нервным и гормональным управлением. Точное количественное соотношение и сочетание действия этих факторов во времени делают возможным или невозможным выполнение основной задачи яичника, т. е. функции, связанной с размножением.

Большинство эндокринологических монографий о регуляции деятельности яичника уделяет внимание только гонадотропным гормонам гипофиза и забывают о том, что гипофиз «иннервируется» гипоталамусом, т. е. функция женских половых гормонов зависит в конечном итоге от работы гипоталамуса. Касаться высших уровней регуляции большинство эндокринологов не берется. Поэтому следует указать, исходя из работ Генеса (1953), на корковую

регуляцию работы передней доли гипофиза-яичника. У кроликов можно получить рефлекторным путем овуляцию и образование желтого тела без полового акта, только одним наличием самца. То же самое наблюдается у голубей. Под влиянием раздражения коры электрическим током у кроликов наступает овуляция. Под влиянием продолжительного искусственного освещения у некоторых видов животных наступает преждевременное половое созревание (*Раднот*, 1955). Под влиянием света, падающего в глаза, в организме появляются гормоны гипофиза, половых желез, околощитовидных и прочих эндокринных желез (*Маркелов*, 1948). При охлаждении нормальные морские свинки попадают в состояние диэструса или у них сильно удлиняется половой цикл. При перерезке ножки гипофиза охлаждение уже не оказывает влияния на половой цикл животных (*Демпси и сотр.*, 1940). Действие психических факторов на менструацию, лактацию и оплодотворение у людей всем хорошо известно. Под влиянием психических возбуждений менструации могут не наступать или возникнуть раньше. С другой стороны, надо сказать, что через вегетативную нервную систему не удалось еще воздействовать ни на овуляцию, ни на лютеинизацию. Опыты *Киришен-блатта* (1950) в этом отношении закончились неудачей. Ему все же удалось доказать, что изменяется ответная реакция яичника на воздействие гонадотропных гормонов под влиянием медиаторов вегетативной нервной системы.

В аденогипофизе вырабатываются 3 гонадотропных гормона: 1. *фолликулолестимулирующий гормон* (пролан-А, гематокинетический гормон, ФСГ), 2. *лютеинизирующий гормон* (ЛГ; пролан-В; гормон, стимулирующий интерстициальные клетки у мужчин, ИКСГ) и 3. *лютеотропный гормон* (пролактин; ЛТГ). Эти три гормона проявляют следующие действия в организме половозрелых женщин. *Фолликулолестимулирующий* гормон способствует созреванию фолликулов и готовит их к овуляции. Для того, чтобы созревшие фолликулы могли выполнять эндокринную функцию, т. е. выработать фолликулярный гормон, необходимо участие *лютеинизирующего гормона*, следующего по циклу гонадотропного гормона. Секреция эстрина требует много фолликулолестимулирующего и мало лютеинизирующего гормонов. Лютеинизирующий гормон нужен не только для секреции эстрина, но участвует и в процессах овуляции. Наиболее давно известная его функция — это образование желтого тела. Для того, чтобы желтое тело стало эндокринным органом, требуются все три гонадотропных гормона, т. е. необходимо еще участие в процессе *лютеотропного гормона*, под влиянием которого желтое тело вырабатывает прогестерон и отчасти — на основании данных новейших исследований — эстрин. Лютеотропный гормон, иначе пролактин, проявляет «лактогенное» влияние только после родов. Кроме этого ему отводится важная роль в стимуляции и поддержании функции желтого тела. Создание искусственного цикла с помощью тропгормонов не удается, по нашему мнению, во многих случаях потому, что мы не располагаем соответствующим препаратом лютеотропного гормона.

Гонадотропные гормоны способны действовать только в определенный период внематочной жизни. Яичники новорожденных не реагируют на влияние экзогенного гонадотропного гормона. По мере приближения к пубертатному возрасту девочки становятся все более чувствительными к влиянию гонадотропных гормонов. То же самое относится и к мальчикам, у которых лечить крипторхизм хорионгонадотропином в шестилетнем возрасте бесполезно.

Перед наступлением пубертатного возраста усиливаются секреция и выделение фолликулостимулирующего гормона, его выделение остается повышенным в течение нескольких месяцев (Натансон и сотр., 1941; Ракофф, 1949). Яичники еще недостаточно чувствительны к действию фолликулостимулирующего гормона. Как только созревшие фолликулы начинают вырабатывать достаточное количество эстрина, вступает в действие секреция лютеинизирующего гормона. Значит, такой физиологический порядок: фолликулостимулирующий гормон — эстроген — лютеинизирующий гормон. Первые два предшествуют последнему. Из этого следует, что после появления первых месячных, не наступает нормальной периодичности еще месяцами, иногда в течение 1—2 лет.

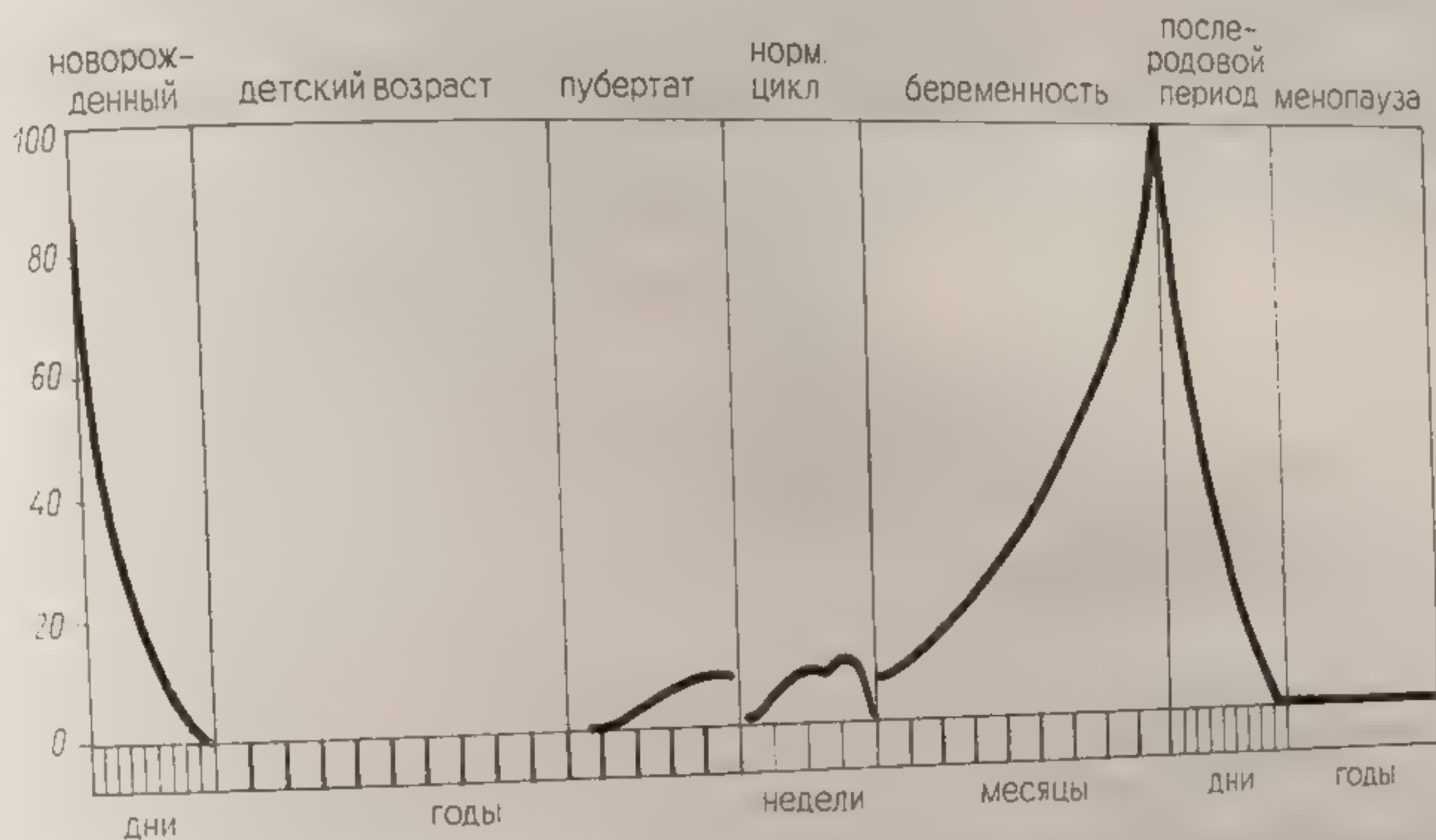


Рис. 134. Изменения секреции эстрогенов в различные периоды жизни женщины (по Ракоффу)

После достижения половой зрелости секреция гонадотропных и половых гормонов у женщин становится периодической (рис. 134), в противоположность сравнительно равномерной секреции половых гормонов у мужчин. В первой половине менструального цикла секреция фолликулостимулирующего гормона усиливается и достигает максимума на 12, 13, 14-й день, считая от первого дня менструации. Незначительная секреция лютеинизирующего гормона наблюдается и в начале цикла, т. к. выработка фолликулярного гормона зрелыми фолликулами требует лютеинизирующего гормона. Перед овуляцией резко усиливается секреция лютеинизирующего гормона и, кажется, что для возникновения овуляции одинаково необходимы усиленные секреции фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов. Существование отдельного гормона овуляции не признается в настоящее время. Содержание фолликулостимулирующего гормона мочи резко понижается после овуляции, в то время как секреция лютеинизирующего гормона продолжается дальше и прекращается за несколько дней перед наступлением менструации. Лютеинизирующий и гонадотропный гормоны вместе участвуют в производстве прогестерона (рис. 135). Под совместным влиянием этих двух гормонов лютеиновые клетки вырабатывают

не только прогестерон, но и эстроген (Эствуд, 1941; Браун и сотр., 1947). Под влиянием действия лютеотропного гормона удлиняется время работы желтого тела. Не удалось доказать, что у людей лютеотропный гормон задерживал бы секрецию фолликулостимулирующего гормона.

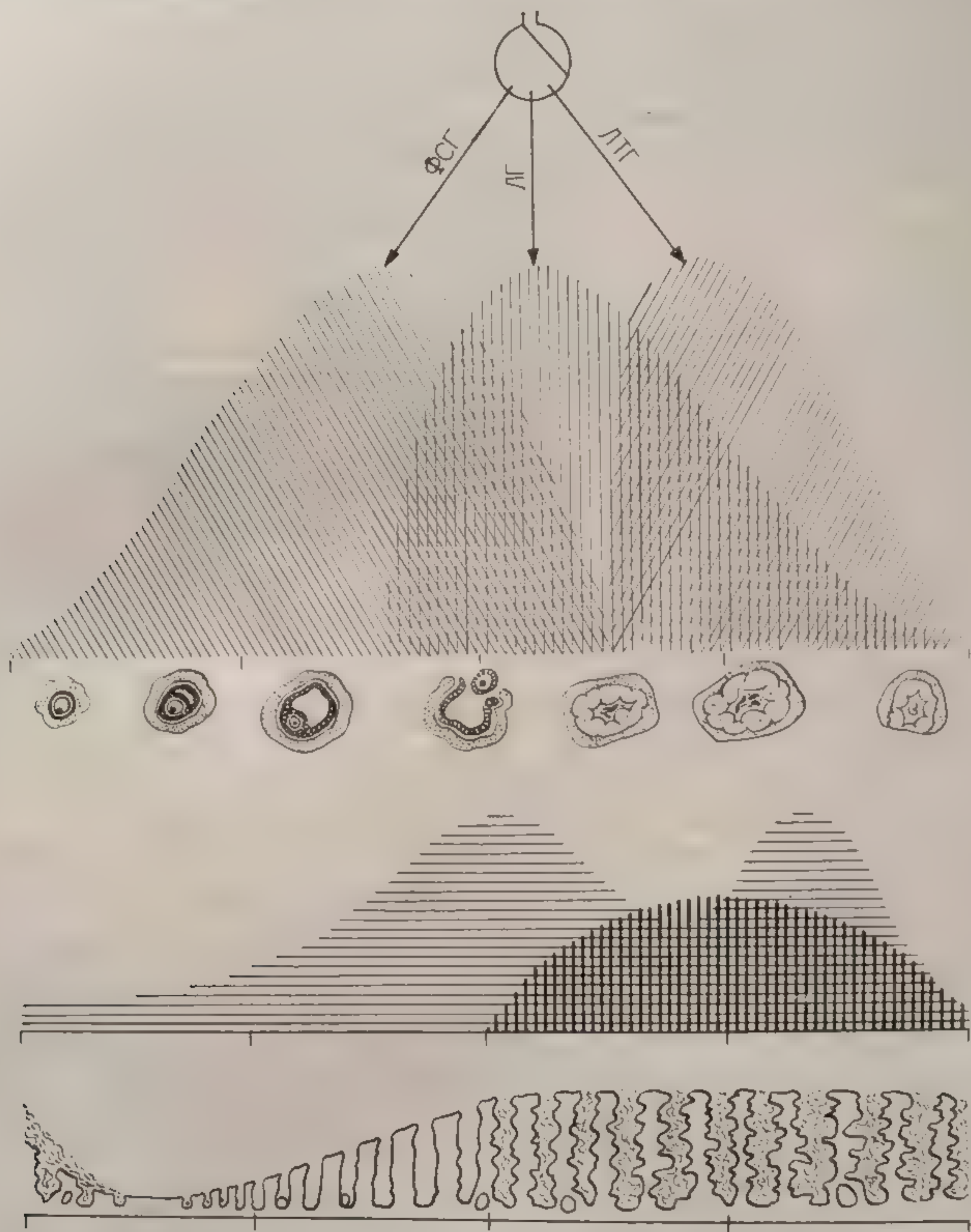


Рис. 135. Гормоны, участвующие в построении женского цикла (по Ракоффу)

Гонадотропная функция гипофиза во время беременности подавляется эстрином и прогестероном, продуцированными плацентой в больших количествах. Большое количество гонадотропного гормона, обнаруживаемого во время беременности, образуется в плаценте. Выработанный таким образом хорионгонадотропин обладает почти исключительно лютеинизирующим действием и в отношении биологического влияния почти ничем не отличается от лютеинизирующего гормона.

В последние годы перед климактерием уменьшается чувствительность яичника. Поддержание менструального цикла требует больше фолликуло-

стимулирующего гормона. В результате уменьшения секреции лютеинизирующего гормона менструальные кровотечения перед климаксом являются большей частью ановуляторными. После прекращения менструаций содержание фолликулостимулирующего гормона мочи увеличивается и остается таким до глубокой старости.

«СОБСТВЕННЫЕ» ГОРМОНЫ ЯИЧНИКА

Яичники половозрелых женщин вырабатывают в первой половине менструального цикла эстроген и во второй половине прогестерон и эстроген. По-видимому, яичники способны вырабатывать андрогенные стероиды. Надо сказать, что термин «эстроген» употребляется в литературе и нами не для обозначения определенного химического соединения, а как обобщающее название всех стероидов, обнаруживающих эстрогенное действие. Таким же образом употребляем термины «фолликулярный гормон», «фолликулин», «эстрин» без того, чтобы под этими названиями подразумевались определенные химические соединения.

ЭСТРОГЕННЫЕ ВЕЩЕСТВА ЯИЧНИКА

Основное биологическое влияние эстрогенов заключается в том, что они делают половые органы способными к половому акту и подготавливают «почву» для оплодотворения. Для достижения такой цели возникают все изменения половых органов под влиянием эстрогенов: пролиферация эпителия органов, развивающихся из мюллеровской трубки, и развитие половых органов.

В отношении места и времени образования эстрогенов наше представление за последние годы значительно изменилось. Пятнадцать лет тому назад считали, что эстрогены образуются в гранулезных клетках, но сегодня накапливаются факты, доказывающие, что эстрогены образуются в клетках theca interna (Демпси и сотр., 1943, 1946). Изолированное разрушение гранулезных клеток не сопровождается отсутствием течки, если клетки theca interna остаются нетронутыми. Theca interna снабжена сосудистой сетью, в то время как слой гранулезных клеток не васкуляризован. Theca-клеточные опухоли яичника так же сопровождаются симптомами гиперпродукции эстрогенов, как гранулезноклеточные опухоли. Лайош и Пали (1951), на основании данных гистологических исследований, считают, что дающие положительную реакцию при окраске способом МэкМанус—Хочкиса клетки внутренней оболочки фолликулов и клетки среди гранулезных клеток, далее, гранулезный эпителий, превращающийся в лютеиновые клетки, и сами лютеиновые клетки являются рецепторными клетками, которые аккумулируют в своей цитоплазме гонадотропин в виде зернышек. Раньше мы думали, что эстрогены образуются только в пролиферативной (фолликулярной) стадии. Сегодня мы уже знаем, что в секреторной (лютеальной) стадии образуется больше эстрогенов, чем в пролиферативной стадии. Для образования эстрогенов в пролиферативной стадии нужны фолликулостимулирующий и лютеотропный гормоны. В секреторной стадии эстрогены — и прогестерон тоже — образуются под совместным влиянием лютеинизирующего и лютеотропного гормонов. По-видимому, образование эстрогенов не является привилегией одного или двух видов клеток. Давно известно, что плацента способна

продуцировать эстрогены (Феллер, 1924; Эллен и сотр., 1925; Хуффман и сотр., 1940). В литературе имеются данные, утверждающие, что эстрогены продуцируются интерстициальными клетками яичника (Хертиг, 1944; МэкКей и сотр., 1947), корой надпочечников (Энгельхарт, 1930; Карнес, 1940), яичками и даже некоторыми растениями. У женщин во время климактерического периода нередко наблюдается значительная секреция эстрогенов (Стратерс, 1956; МэкБрайд, 1957). Секреция эстрогенов обнаруживается даже у больных карциномой после двусторонней кастрации и адреналэктомии (Стронг и сотр., 1956; Булбрук и сотр., 1957). Секреция эстрогенов была обнаружена даже после удаления гипофиза.

Секреция эстрогенов подвергается изменениям в зависимости от возраста. В крови новорожденных имеется высокий уровень эстрогенов материнского происхождения. Содержание эстрогенов падает до нуля в течение первой недели послеродовой жизни. В течение одного-двух лет до появления первых месячных эстрина не обнаруживается ни в крови, ни в моче (рис. 134). Выделение эстрогенов начинает постепенно увеличиваться в эти годы и быстро повышается непосредственно перед первыми месячными. В период половой полноценности наблюдается циклическое колебание содержания эстрогенов крови и мочи. Кривая выделения эстрогенов имеет два максимума: первый наблюдается во время овуляции, за которым следует умеренное снижение кривой, и второй максимум наступает во время расцвета желтого тела (приблизительно на 21—23 день). Овуляторная свечка кривой повышается сильнее, чем «лютеальная» свечка, но яичники в секреторной стадии продуцируют больше эстрогенов, чем в пролиферативной стадии. Секреция эстрогенов во время беременности постоянно увеличивается и понижается до нуля через неделю после родов. Кривая выделения эстрогенов у приближающихся к климактерическому периоду жизни женщин постепенно понижается. Некоторые считают, что перед наступлением менопаузы может усиливаться выделение эстрогенов в течение нескольких месяцев («полифолликулиновая стадия»). С наступлением менопаузы практически прекращается секреция эстрогенов. Минимальное количество эстрогенов может обнаруживаться в моче вплоть до глубокой старости. Эти эстрогены происходят из коры надпочечников или от интерстициальных клеток яичника

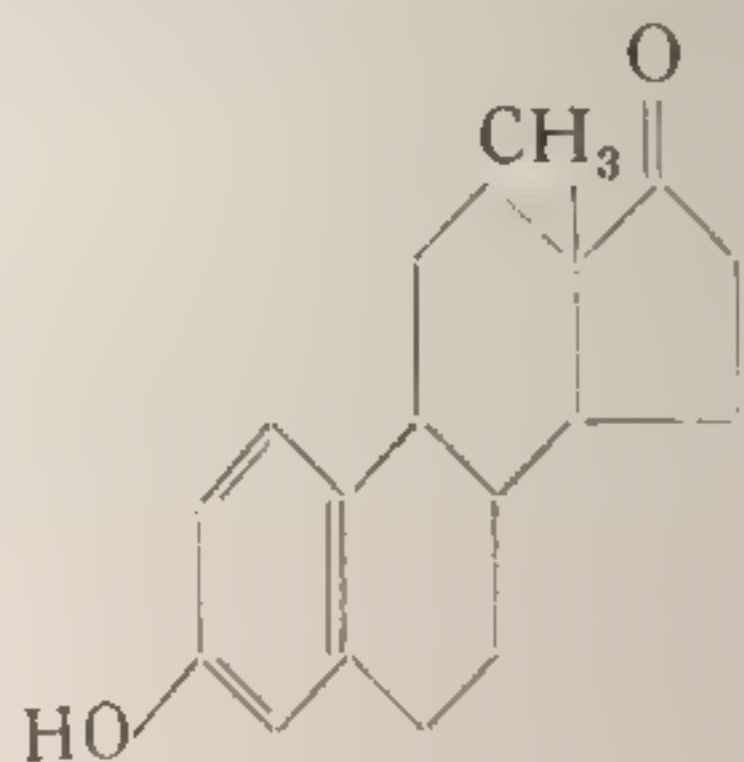
ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭСТРОГЕНОВ

Мы различаем 3 группы эстрогенов: 1. *естественные эстрогены человека*, 2. *другие естественные эстрогены* и 3. *т. н. синтетические эстрогены*. Последний термин может привести к недоразумениям, т. к. естественные эстрогены тоже были получены синтетическим путем. Правильнее говорить в этом случае об *искусственных эстрогенах* или о *неестественных, синтетических эстрогенах*.

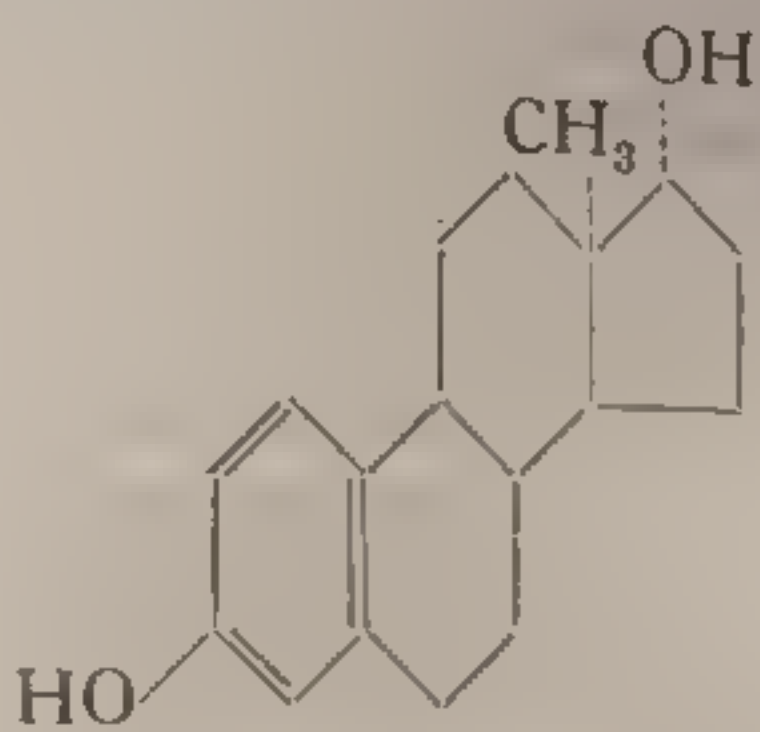
Естественные эстрогены являются, без исключения, производными циклопентанопергидро-фенантренового кольца и содержат в своем составе 18 С-атомов. В яичнике и моче у человека встречаются 5 эстрогенов: 1. *эстрон*, 2. *эстрадиол*, 3. *эстриол*, 4. *16-эпизэстриол* и 5. *16-альфа-гидроксиэстрон*. Эстрон содержит 1, эстрадиол 2 и эстриол 3 гидроксильных группы. Эстрон характеризуется еще наличием кетонной группы у 17-го С-атома ($=O$), т. е. является 17-кетостероидом. От 17-кетостероидов андрогенного

действия отличается ненасыщенностью «А» бензольного кольца, т. е. является «фенольным» в противоположность насыщенному (пергидрированному) А-кольцу андрогенов. Наиболее эффективным среди естественных эстрогенов является эстрадиол, наименее эффективным — эстриол. Последний почти не оказывает никакого влияния на эндометрий, но обладает сильным задерживающим действием в отношении фолликулостимулирующего гормона. В моче беременной кобылы были обнаружены еще и другие естественные эстрогены: эквилин и эквиленин.

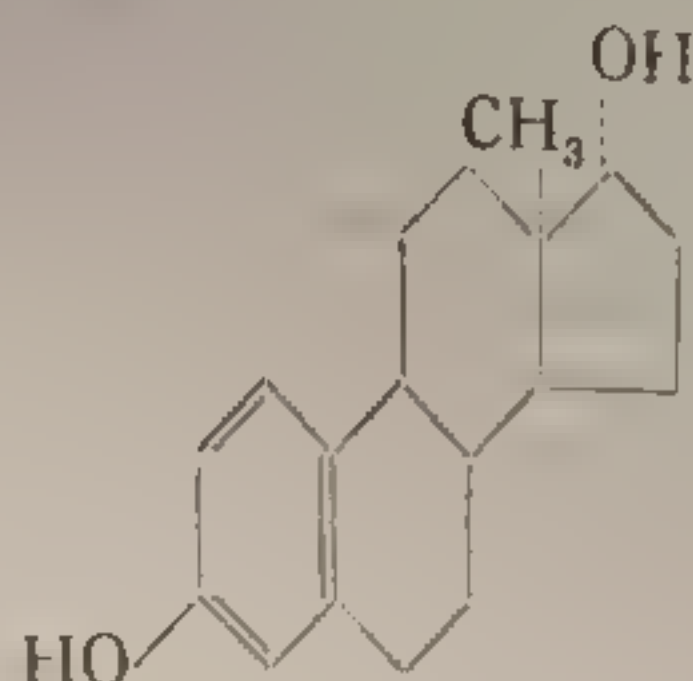
1. Естественные эстрогены человека



эстрон

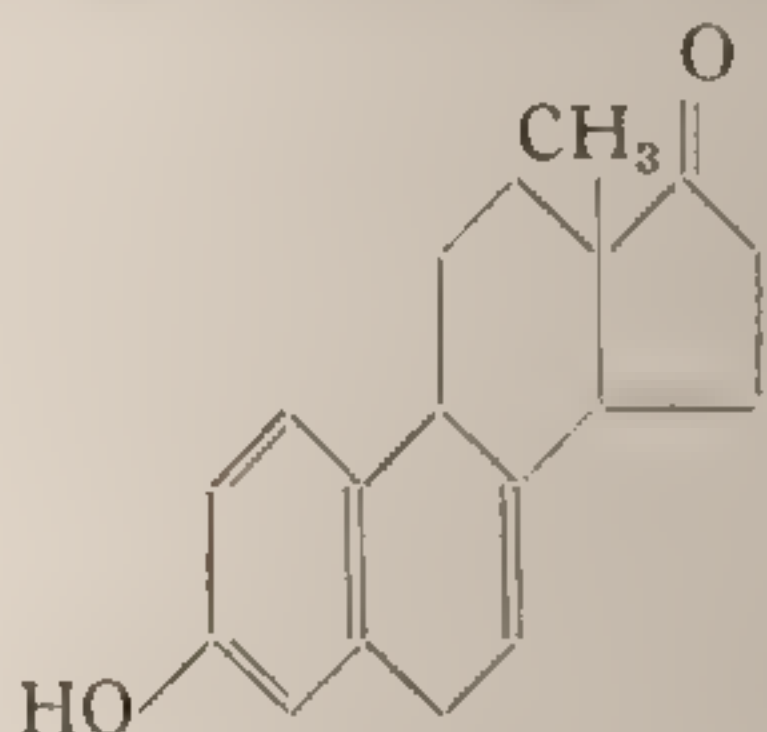


эстрадиол

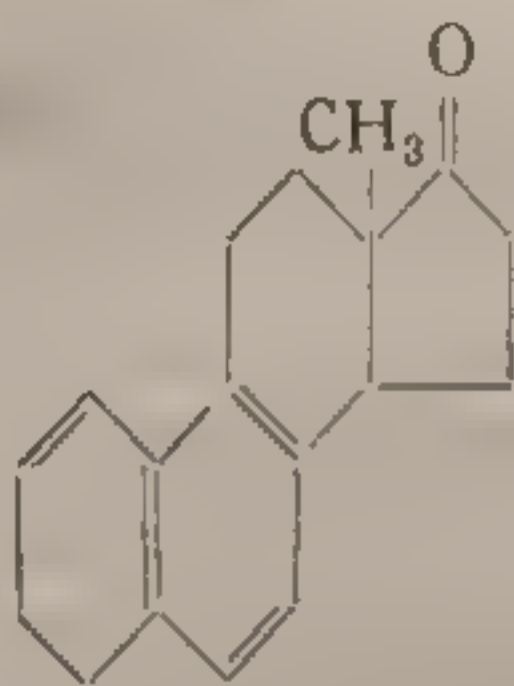


эстриол

2. Другие естественные эстрогены

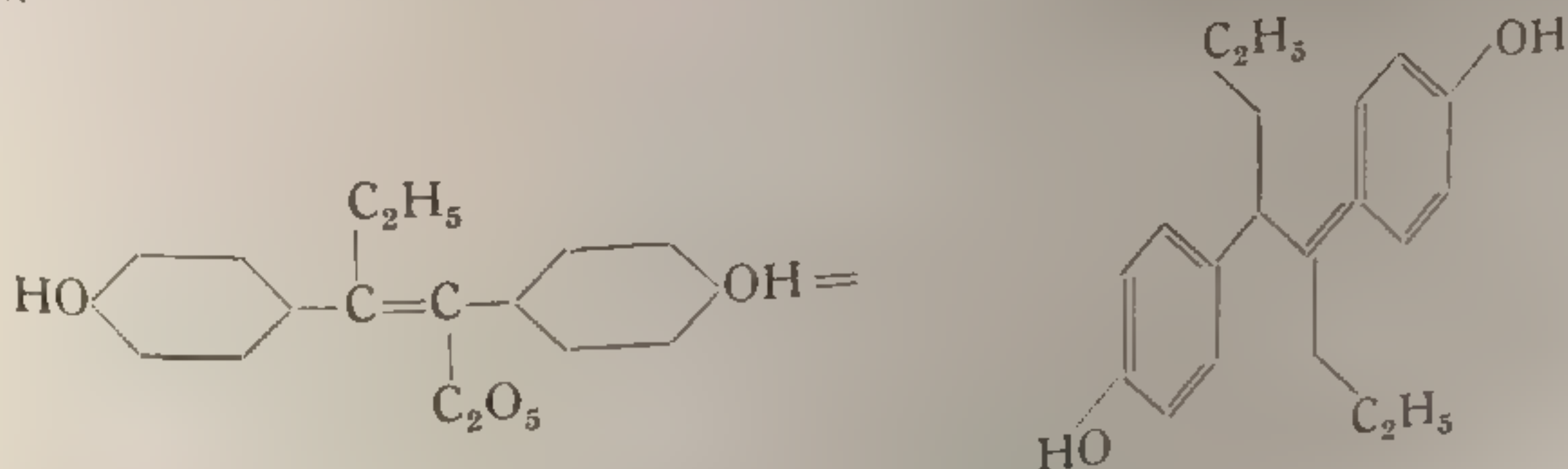


эквилин



эквиленин

Доддс и сотрудники (1938, 1939) и другие авторы (Робсон и сотр., 1937; Бланшар и сотр., 1945) получили многие производные фенантрена и дибензантрацена андрогенного действия, имеющие огромное лечебное значение в силу эффективности этих препаратов при пероральном введении. Интересно, что такое соединение, как *стильбестрол* (диэтилстильбестрол), имеющий простую, ни в чем не похожую на норэстрановое кольцо структуру, все же обладает эстрогенным влиянием. Оказалось, однако, что данное соединение является тоже производным антрацена, с двумя открытыми бензольными кольцами:



стильбестрол (диэтилстильбестрол)

ПРОИСХОЖДЕНИЕ И РОЛЬ ЭСТРОГЕНОВ В ОРГАНИЗМЕ

Прекурсором эстрогенов, по-видимому, является холестерин. В яичнике образуется лишь незначительное количество эстрогенов. Мы не располагаем достаточно чувствительными биологическими пробами для произведения точных количественных анализов, но — на основании данных экспериментального изучения данного вопроса — с наибольшей вероятностью можно сказать, что в овариальной вене собаки содержится намного больше эстрогенов, чем в венозной крови других областей организма. Концентрация эстрогенов в венозной крови, идущей от яичка жеребца, в 20 раз больше, чем в периферической крови. Сравнительно небольшая часть выделенных эстрогенов циркулирует в крови в свободном виде, приблизительно $2/3$, и связывается с белками плазмы (может быть, в виде липопротеинов).

Печень играет важную роль в обмене эстрогенов. Если вводить большие дозы эстрогенов в организм, то они большей своей частью расщепляются в печени и инактивируются при соединении с глюкуроновой и серной кислотами (Израел и сотр., 1937). Инактивирование совершается отчасти при участии дегидрогеназы (де Мейо и сотр., 1948). Было доказано, что концентрация эстрогенов желчи увеличивается после инъекции эстрогена или гонадотропного гормона (Кантаров и сотр., 1942; Лонгуэлл и сотр., 1942). Это значит, что часть эстрогенов выводится из кровообращения не только потому, что разрушается или превращается в печени (Ракофф и сотр., 1944b), но и потому, что печень выделяет их в желчь. Попадая в кишечник, часть эстрогенов всасывается и снова появляется в печени (энтерогепатический кругооборот, Кантаров и сотр., 1943). Другая, сравнительно небольшая часть доходит до реагирующих органов и почек и выделяется с мочой. При заболеваниях печени больше эстрогенов попадает в кровообращение, в результате чего у женщин возникают жалобы на дисменорею, у мужчин — наблюдается гинекомастия и атрофия яичек (Глесс и сотр., 1940).

Значительная часть эстрогенов выделяется с мочой в неактивной, окисленной форме, с помощью редуцирующих веществ их можно снова активизировать. Продукты окисления эстрогенов выводятся с мочой в значительно больших количествах во время менструаций и пролиферативной стадии, чем обычно. Оказалось, что активные формы эстрогенов действуют на аденогипофиз иначе, чем окисленные формы. Активная, неповрежденная молекула эстрогена задерживает секрецию фолликулостимулирующего гормона, в то время как продукты окисления эстрогенов стимулируют выработку лютеинизирующего гормона. Таким образом, обмену эстрогенов отводится значительная роль в поддержании периодической работы аденогипофиза.

Приблизительно 10% суточного количества эстрогенов выводится с мочой. Анализ содержания эстрогенов мочи довольно хорошо отражает относительную степень секреции эстрогенов.

ДЕЙСТВИЕ ЭСТРОГЕНОВ НА ОРГАНИЗМ

Действие эстрогенов на организм будет изложено в четырех подразделах. Сперва будет изложено воздействие эстрогенов на половые органы и половые признаки. После этого будет рассмотрено их влияние на невроэндокринную систему, потом действие эстрогенного обмена и наконец — фармакологическое влияние эстрогенов.

А) Действие эстрогенов на половые органы и на половые признаки

Эстрогены, как гормоны половых желез, стоят на службе размножения. 1. Они оказывают воздействие на производные мюллеровской трубки, трубу, матку и влагалище. Сущностью этого влияния является циклическая пролиферация эпителия этих органов. 2. Эстрогены увеличивают наружные половые органы. 3. Эстрогены оказывают влияние на вторичные половые признаки, в первую очередь на рост волос и развитие грудных желез. 4. Эстрогены характерно изменяют поведение животных.

Действие на производные мюллеровской трубки. а) Эпителий, выстилающий трубу, быстро увеличивается в высоту во время пролиферативной стадии, достигая своего максимума за несколько дней до наступления овуляции. После овуляции клетки уменьшаются. Утолщается мускулатура яйцевода. Под влиянием эстрогенов усиливается ритмическая контракция мускулатуры трубы во время овуляции (Секингер и сотр., 1926), тем самым создается возможность захвата яйцеклетки.

б) Основное влияние эстрогенов направляется на слизистую оболочку матки (эндометрий). Под их влиянием слизистая оболочка матки утолщается и тем самым подготавливается для действия прогестерона. Кроме морфологических изменений, изменяется и химический состав эндометрия под влиянием эстрогенов. В пролиферативной стадии в слизистой оболочке матки появляется щелочная фосфатаза, играющая важную роль в синтезе протеинов и гликогена (Эткинсон и сотр., 1947). Под влиянием воздействия эстрогенов спиральные артерии эндометрия развиваются еще усиленнее, быстрее, чем эпителий, в результате чего они становятся еще более извилистыми (Марки, 1950). Понижение концентрации эстрогенов крови вызывает кровотечение даже при отсутствии секреторных изменений эндометрия от недостатка активного желтого тела. В этом случае мы говорим об ановуляторном кровотечении или о ложной менструации. Мышечные элементы матки в основном гипертрофируются под влиянием эстрогенов, и только в незначительной степени увеличивается их число. Эстрогены усиливают подвижность миометрия (Франк и сотр., 1925; Робсон, 1935).

Цилиндрический эпителий шейки матки под влиянием эстрогенов становится многослойным. Наиболее важные изменения — под влиянием эстрогенов — наблюдаются со стороны трубчатых желез, заложенных в слизистой оболочке шейки матки, выстилающий их цилиндрический эпителий удлиняется и клетки обнаруживают признаки секреторной функции. Гиперфункция цервикальных желез приводит к образованию слизи небольшой вязкости непосредственно перед овуляцией, в результате чего облегчается восхождение сперматозоидов в полость матки.

в) Влагалищный эпителий претерпевает характерные изменения под влиянием воздействия эстрогенов. Этот факт дал нам ценный биологический способ для проведения определения эстрогенов (Стокард и сотр., 1917; Эллен и сотр., 1923). Если грызунам после копуляции инъецировать эстрогены, то возникают следующие изменения влагалищного эпителия в течение последующих 72—96 часов после инъекции: удлиняется эпителий, цилиндрический эпителий становится многослойным, поверхностные клетки мумифицируются, потом ороговевают, чешуйчато сжимаются, на поверхностных клетках обнаруживаются признаки креатинизации. После этого отделяется верхний эпителиальный слой и клетки распадаются.

Циклические изменения наблюдаются и со стороны влагалищного эпителия человека. Исследование этих изменений имеет большое значение, т. к. оно дает нам сведения относительно эстрогенной функции яичника. Данное исследование не требует лабораторных животных, является простым и дешевым способом, тем самым во многом соответствует всем критериям идеального биологического способа. Недостатком этого способа является то, что оценка препаратов требует большого опыта (*Траут* и сотр., 1936; *Цондек* и сотр., 1936; *Гейст* и сотр., 1942; *Ракофф* и сотр., 1944а). Причина трудности объясняется тем, что в то время как у грызунов все слои влагалищного эпителия участвуют в циклических изменениях, у женщины циклические изменения влагалищного эпителия обнаруживаются только со стороны поверхностных клеток.

Влагалищный эпителий новорожденных утолщается под влиянием эстрогенов матери. Как только выводятся эстрогены матери, влагалищный эпителий утончается и структуру, характерную для взрослых, приобретает только в пубертатный период. Во влагалищном эпителии половозрелых женщин можно различать пять слоев клеток: слой глубоких базальных клеток, слой наружных базальных клеток, межуточный слой переходных клеток, ороговевающий внутриэпителиальный слой и поверхностный или функциональный слой, состоящий из чешуйчатых клеток. Оба базальных слоя утолщаются в пролиферативной стадии. Перед овуляцией утолщаются все три слоя, и только вслед за этим начинают отторгаться поверхностные клетки. После наступления климактерия еще долгие годы можно различать три слоя влагалищного эпителия.

Под влиянием эстрогенов отлагается гликоген во влагалищном эпителии, главным образом в межуточном и поверхностном слоях (*Ван Дайк* и сотр., 1936), он достигает максимальной концентрации во 2 и 3 недели менструального цикла. Гликоген способствует размножению палочек Дедерлейна, защищающих влагалищный эпителий. При недостатке эстрогенов реакция влагалищного отделяемого становится щелочной и эпителий утончается. Эти изменения способствуют росту патогенных микробов во влагалище.

Влияние эстрогенов на наружные половые органы. Как только эстрогены начинают проявлять свое влияние, гипертрофируют большие и малые срамные губы, клитор увеличивается и становится эректабильным. В увеличении размеров клитора принимают участие андрогенные стероиды коры надпочечников. Усиленная секреция бартолиниевых желез является результатом эстрогенной функции.

Воздействие на формирование вторичных половых признаков. Рост волос на лобке и в подмышечной впадине является отражением эстрогенного влияния, но и при этом играют роль андрогенные стероиды коры надпочечников. Мужской характер лобка без наличия других признаков вирилизации еще не доказывает понижение влияния эстрогенов. Под влиянием эстрогенов формируются женские линии тела. В результате недостатка эстрогенов в допубертатном периоде наблюдается «нейтральность» оформления тела детей. Только после начала продукции эстрогенов начинаются распределение жировой подушки по женскому типу и расширение таза.

Под влиянием эстрогенов начинается усиленное развитие выводящей системы грудных желез (*Фолли* и сотр., 1948), гипертрофия стромы железы и отложение жиров. Свое влияние на грудные железы эстрогены проявляют отчасти непосредственно, отчасти посредством аденогипофиза. Развитие

грудного соска и покрывающего его эпителия зависит от влияния эстрогенов. Пигментация соска и околососкового кружка зависит тоже от эстрогенной функции.

В патогенезе рака грудной железы эстрогены играют важную роль. Битсон в 1896 году писал следующее: «причина рака, главным образом рака грудной железы, но, может быть, и рака женских половых органов, кроется в яичниках». Позже было доказано, что если удалить яичники мышей моложе 6 месяцев, то в этой группе животных рак грудной железы не развивается (Латрон и сотр., 1916). Доказать роль эстрогенов в образовании рака грудной железы впервые удалось Лакассань (1932) в опытах с таким видом мышей, у которых самцы никогда не заболевали раком грудной железы. Эксперименты на животных доказывают, что развитие рака грудной железы не находится в строгой зависимости от дозы эстрогенов. Для развития рака требуется оптимальная доза эстрогенов. Для того, чтобы под влиянием эстрогенов образовался рак грудной железы, необходимо еще помимо наследственных факторов содействие некоторых гормонов (соматотропного гормона) аденогипофиза. Передозировка эстрогенов, или гиперэстринизм по любой причине (персистирующие фолликулы, недостаток прогестерона) вызывает у человека развитие mastopathia fibrosa cystica. Несмотря на отсутствие экспериментальных доказательств развития рака на почве кистозно-фиброзной мастопатии, все предупреждает нас о том, что при воздействии больших доз эстрогенов на грудные железы — при наличии других предрасполагающих факторов — может развиваться карциногенез (Бурроуз, 1944).

Либи́до человека и животных зависит отчасти от влияния эстрогенов (Эллен и сотр., 1924). Под влиянием действия эстрогенов усиливается спонтанная активность крыс (Рихтер и сотр., 1934). Усиление либи́до и повышенная жизнерадостность девушек пубертатного возраста связаны с действием эстрогенов. Материнский инстинкт и постройка гнезда у животных зависят отчасти от действия эстрогенов.

Б) Действие эстрогенов на невроэндокринную систему

Действие эстрогенов на центральную нервную систему. Операция удаления яичника проводится у людей только с конца прошлого столетия, и мало внимания обращено на то, какое влияние оказывает удаление яичника на деятельность коры головного мозга. Давно известно, что часто наблюдаются психические расстройства во время климактерического периода или в связи с повреждением яичника. По мнению Сеченова (1863), нервозность женщин связана в девяти случаях из десяти с патологическими изменениями матки. По мнению Павлова, «слабость нервной системы нередко объясняется недостаточностью функции системы половых желез». Кастрация может настолько изменить функциональное состояние коры головного мозга, что в лаборатории Павлова часто проводились опыты получения экспериментального невроза у кастрированных собак (Генес, 1953). Крыжшковский доказал (1909), что во время случки животных понижается возбудимость коры головного мозга. Крепс (1924) наблюдал волнообразное колебание условных рефлексов во время случки. По мнению Петровой (1936), ослабляется деятельность высшей нервной системы, у собак после кастрации поражаются

в основном тормозные процессы. Результаты опытов, проведенных в этом направлении, были сформулированы Павловым, который считал, что наиболее характерным изменением в деятельности высшей нервной системы кастрированных собак является выраженное ослабление тормозных процессов. Возбудимость коры головного мозга у беременных женщин изучалась методом исследования адаптации глаз на темноту (Лазарев, 1947); было установлено, что возбудимость усиливается в начале беременности и снова понижается на 3-4 месяце. После этого снова начинается постепенное усиление возбудимости, достигающее максимального уровня в последние 8—10 недель. Возбудимость коры головного мозга вновь понижается перед родами. Результаты этих исследований не связаны с уровнем эстрогенов, т. к. не идут параллельно изменениям уровня эстрогенов, наблюдающимся во время беременности.

По данным Генеса и сотрудников (1953), ускоряется опорожнение желудка и усиливается секреция желудочного сока у кастрированных собак (самок и самцов). В то же время можно наблюдать выраженную задержку секреции желудочного сока под влиянием гистамина. Все эти изменения исчезли после дачи животным естественных или синтетических эстрогенов. Связь всех этих изменений с центральной нервной системой доказывается еще тем, что бром прекращает действие эстрогенов на секрецию желудочного сока.

Было доказано, что половые гормоны оказывают сильное, хотя и временное воздействие на процессы возбудимости коры головного мозга и образование условных рефлексов у атиреотических кретинов во время пубертатного возраста.

Иным способом изучалось взаимоотношение коры головного мозга и гонад в опытах Хольвега и сотрудника (1932). Они доказали, что условием появления т. н. кастрационных клеток в аденогипофизе после кастрации является сохранение связи аденогипофиза с корой головного мозга.

Влияние эстрогенов на аденогипофиз. Если экспериментальные животные получают эстрогены в течение долгих месяцев, то образуется хромобная аденома в передней доли гипофиза этих животных. В литературе приводится один случай карциномы грудной железы у женщины, получившей 6 миллионов единиц эстрадиол-бензоата (Цондек, 1941). На вскрытии была обнаружена эозинофильная гиперплазия гипофиза. На основании данных собственных исследований (Юлес и Винклер, 1952), по-видимому, в торможении базофильной функции аденогипофиза гиперплазия и гиперфункция эозинофильных клеток играют ведущую роль. Случай, приводимый Цондеком, подтверждает данное предположение.

Действие эстрогенных веществ на гонадотропную функцию аденогипофиза зависит от дозы и от продолжительности их применения. Небольшие дозы эстрогенов стимулируют у грызунов образование фолликулостимулирующего гормона и его поступление в кровообращение. Большие дозы или введение обычных доз в течение продолжительного времени задерживают секрецию фолликулостимулирующего гормона соответственно правилам, изложенным в общей части. Средние дозы задерживают образование как фолликулостимулирующего, так и лютеинизирующего гормонов в организме женщин. В образовании женского цикла эстрогены осуществляют до некоторой степени определенную форму авторегуляции. При этом имеет значение уже упомянутый факт, что свободные эстрогены задерживают образование фолликулостимулирующего гормона, в то время

как продукты их окисления большей частью стимулируют продукцию лютеинизирующего гормона. Тормозящее работу гипофиза влияние эстрогенов не идет параллельно с их эстрогенным действием. Диэнэстрол, например, обнаруживает более выраженное тормозное влияние на работу аденогипофиза, чем диметилстильбестрол, несмотря на то, что они проявляют приблизительно одинаковое эстрогенное действие (Ракофф и сотр., 1947). Влияние эстрогенов, стимулирующих секрецию лютеинизирующего гормона, может осуществляться несколькими путями. Менее всего вероятно, что в этом случае речь идет о влиянии, непосредственно стимулирующем эозинофильные клетки аденогипофиза. Данное влияние осуществляется, по всей вероятности, посредством гипоталамуса. В осуществлении такого влияния могут играть роль следующие механизмы: 1. Эстрогены понижают порог возбудимости аденогипофиза в отношении нервных импульсов, идущих от гипоталамуса (Харкстал и сотр., 1953). 2. Под влиянием эстрогенов гипоталамус вырабатывает адренергическое и холинергическое вещество, которое стимулирует секрецию двух гонадотропных гормонов в лютеальной стадии (Марки и сотр., 1948). Большие дозы эстрогенов задерживают, а небольшие дозы стимулируют секрецию лютеотропного гормона. Непосредственно после родов внезапно падает высокий уровень эстрина крови, аденогипофиз освобождается из-под торможения и начинает усиленно продуцировать пролактин.

Можно считать за правило, что большие дозы гормона периферической железы задерживают секрецию не только соответствующего ему тропгоргона, но и всех других гормонов, продуцируемых теми же клетками передней доли гипофиза, т. е. в отношении эстрогенов — базофильными клетками. Неожно сформулировать обратное положение таким образом, что недостаток Мериферического гормона является стимулом для выработки не только соответствующего тропгоргона, но и всех других тропгормонов, продуцируемых теми же клетками передней доли гипофиза. Таким образом, кастрация стимулирует не только секрецию фолликулостимулирующего гормона, но одновременно с этим базофильные клетки усиленно продуцируют тиреотропный гормон. Поэтому сравнительно часто встречается базедова болезнь во время менопаузы.

Анатомической основой адренокортикотропной функции являются базофильные клетки аденогипофиза. Несмотря на это, эстрогены — во всяком случае по данным экспериментов на животных — не задерживают секрецию АКТГ. Имеются даже данные, доказывающие усиление секреции АКТГ под влиянием эстрогенного действия. Данное явление легко объясняется у самцов, т. к. физиологическая кастрация эстрогенами у них вызывает и усиление базофильной функции.

Действие эстрогенов на яичники. Во врачебной практике часто встает вопрос о том, не повреждаются ли яичники под влиянием эстрогенного действия. Недостатком введения любого гормона является инактивирование подчиненной железы. Такая возможность имеется и даже получила экспериментальное подтверждение в отношении эстрогенов, лечебные дозы которых вызывают изменения в яичниках в результате торможения продукции фолликулостимулирующего гормона. В литературе мнения по этому вопросу расходятся (Эллен и сотрудники 1935), потому что эстрогены, по-видимому, вызывают и сосудорасширяющее действие, под влиянием которого улучшается кровоснабжение яичника.

Действие эстрогенов на яички. Введение эстрогенов инфантильным животным задерживает у них созревание яичек, которые не опускаются. Яички взрослых животных, атрофированные под влиянием эстрогенов (Лакёр и сотр., 1926; Уэйд и сотр., 1931), есть результат торможения гонадотропной функции (Мур, 1930; Гаренстром и сотр., 1940). Под влиянием длительного введения эстрогенов наблюдается гиперплазия интерстициальных клеток яичка у мышшей. Гиперфункция интерстициальных клеток может содержать придаточные половые органы в нормальном состоянии, несмотря на наличие атрофии яичек (Бурруоз, 1937). По данным последних исследований (Хольвега, 1956), эстрогены задерживают секрецию гонадотропного гормона. Они оказывают только временное повреждающее действие на состояние яичек. Если эстрогены применяются длительное время, то яички, в результате «десенсибилизации гипофизарно-гипоталамической системы» продолжают выполнять нормальную работу, несмотря на введение фолликулярного гормона.

Действие эстрогенов на щитовидную железу. Эстрогены, задерживая секрецию тиреотропного гормона, тормозят деятельность щитовидной железы. Не выяснен еще характер взаимосвязи между щитовидной железой и яичниками. Эстрогены увеличивают количество белков крови, связывающих тироксин. Этим объясняется, что у беременных женщин нередко обнаруживается повышенный уровень йодопротеинов крови без наличия гипертиреоза (Доулинг и сотр., 1956). Известно, что часть менструальных расстройств прекращается, если больным давать препараты щитовидной железы.

Под влиянием эстрогенов наступает атрофия *вилочковой железы* (Лаусон и сотр., 1937).

Действие эстрогенов на кору надпочечников. Тот факт, что величина и гистологическая структура коры надпочечников у некоторых видов животных зависит от пола животного, указывает на существование определенной взаимосвязи между яичниками и корой надпочечников. Таким образом, например, кора надпочечников у самок-крыс достигает больших размеров, чем у самцов. В корковом слое надпочечников мышей-самок можно обнаружить наличие зоны Х, а в коре надпочечника самцов ее нет. Зона Х образуется и у самцов под влиянием эстрогенов. Выделение как 17-кетостероидов, так и кортикостероидов у женщин меньше, чем у мужчин.

В) Действие эстрогенов на обмен веществ

Помимо местного, проявленного на наружных половых органах и грудных железах обменного влияния, эстрогены известны еще и влиянием на обмен веществ вообще. Большие дозы эстрогенов понижают *выделение азота* из организма, чем доказывается азото-анаболическое влияние эстрогенных веществ. Выделение креатина под влиянием эстрогенов не изменяется.

Данные экспериментов на животных указывают на то, что эстрогены задерживают утилизацию *углеводов* и под их влиянием у животных после частичного удаления поджелудочной железы возникает сахарный диабет, если эти животные получают большие количества углеводов. Удаление гипофиза или надпочечников при этом не влияет на возникновение сахарного диабета (Ингле, 1944).

Эстрогены увеличивают содержание жиров и холестерина крови у птиц. Недостаток эстрогенов у людей сопровождается характерной картиной отложения жиров в области вертелов и лобка.

Под влиянием эстрогенов в организме задерживаются натрий и вода. Особенно хорошо видно это у женщин с нарушением эстрогенного влияния — по любой причине — во время секреторной стадии. У птиц под влиянием эстрогенов задерживается кальций в организме. Может быть, задержка кальция связана с развитием скорлупы яйца. Длительное введение эстрогенов грызунам может привести к тому, что мозговая полость длинных трубчатых костей целиком заполняется солями извести. Недостаток эстрогенов у пожилых женщин может сопровождаться развитием остеопороза. Во время лечебного применения эстрогенов уменьшается выделение кальция и фосфора из организма (Албрайт и сотр., 1948).

Удаление яичника может вызвать понижение основного обмена у некоторых женщин.

Между эстрогенами и витаминами существует разносторонняя взаимосвязь. Эстрогены проявляют свое влияние на половые органы только при наличии фолиевой кислоты (Хертц, 1948). Недостаток комплекса витаминов В плохо отражается на инактивирующей эстрогены способности печени. Этим в литературе в основном объясняется усиление эстрогенного действия в случае В авитаминоза. Данные собственных опытов (Юлес, 1942, 1943; Юлес и Винклер, 1952) дают нам возможность предполагать еще и другое взаимоотношение. Дефицит витамина В₁ сопровождается понижением секреции фолликулоstimулирующего гормона. При авитаминозе типа В₁ усиливается деятельность аденогипофиза. Известно, что при авитаминозе В₁ сгорание углеводов задерживается в стадии пировиноградной кислоты. В этой стадии водов задерживается в стадии пировиноградной кислоты. В этой стадии можно обнаружить, например в центральной нервной системе птиц, накопление пировиноградной кислоты. Наши исследования (Юлес, 1947) доказали, что кетоз является мощным раздражителем работы аденогипофиза и не может быть простой случайностью, что содержание ацетона крови достигает наиболее высокого уровня в физиологических условиях именно за день до наступления менструации (Сарка, 1927). Пировиноградная кислота, как известно, является кетонной кислотой и ее накопление при авитаминозе В₁ раздражает гонадотропную функцию аденогипофиза, что приводит к увеличению количества эстрогенов. Недостаток витамина А, защищающего эпителиальные покровы, приводит к кератинизации влагалищного эпителия, и в том случае картина влагалищного мазка может напоминать картину течения. Такое влияние отличается от эстрогенного действия тем, что при этом в процессе не участвуют глубже лежащие слои (Пашкис и сотр., 1954).

ПРОГЕСТЕРОН

Прогестерон вырабатывается желтым телом, развивающимся под влиянием лютеинизирующего и начинающим работать под влиянием лютеотропного гормонов. Согласно этому взгляду, обязательным условием образования прогестерона является овуляция. На самом деле, в моче у девочек до пубертатного возраста не обнаруживается прегнандиола, продукта обмена прогестерона. То обстоятельство, что в моче половозрелой женщины можно обнаружить следы прегнандиола за несколько дней до наступления

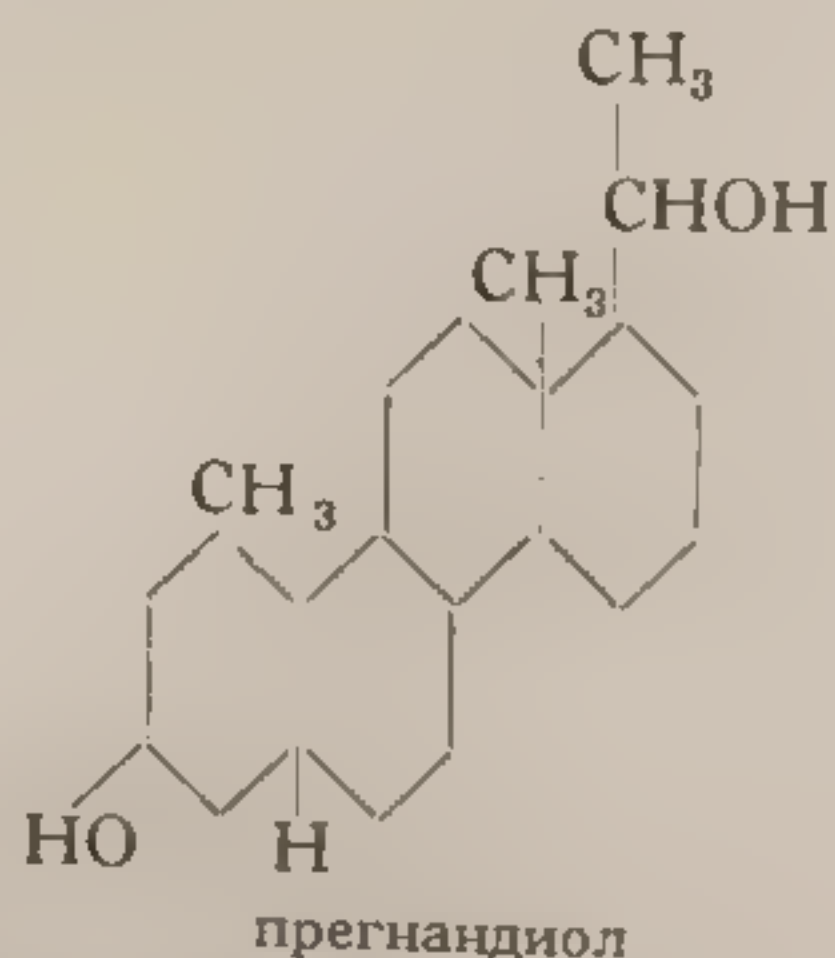
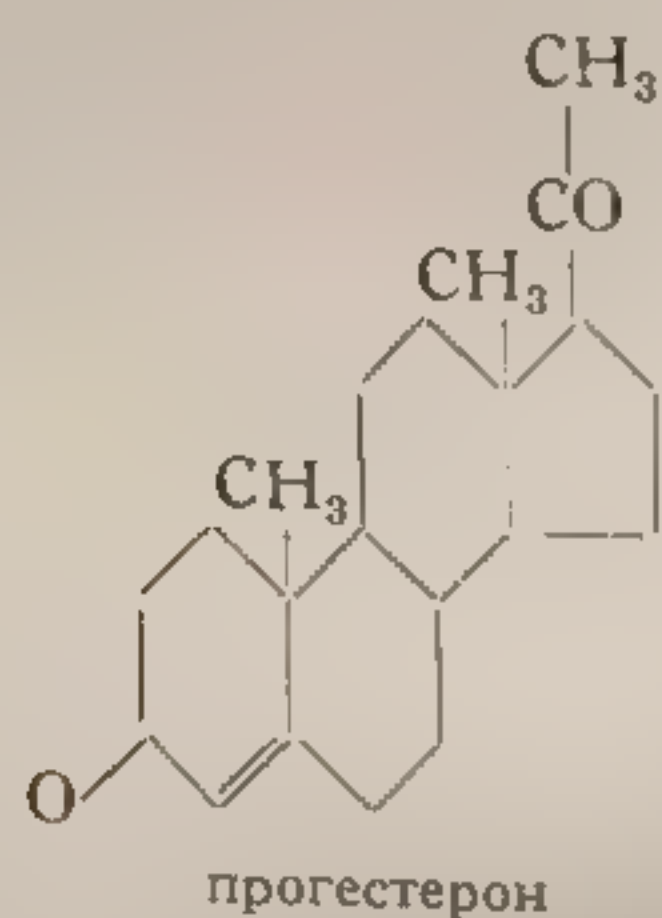
овуляции говорит в пользу того, что лютеинизирующий гормон сам по себе может стимулировать продукцию прогестерона в рано лютеинизированных клетках фолликулов, ожидающих наступления овуляции или в сохранившемся от предыдущей овуляции желтом теле. При этом продуцируется незначительное количество прогестерона. Секреция прогестерона усиливается после овуляции и достигает своего максимума на 21—24 день менструального цикла. Секреция после этого быстро уменьшается, и на 27—28 день цикла в моче уже почти не обнаруживается прогестерон. Атретическое желтое тело — в случае ановуляторного цикла — может продуцировать незначительное количество прогестерона. После наступления климактерического периода в моче больше не обнаруживается прегнандиола.

В первые три месяца беременности желтое тело беременных усиленно продуцирует прогестерон. Начиная с этого времени, плацента постепенно замещает яичники, выполняя их функцию и отчасти функцию передней доли гипофиза.

Главным местом образования прогестерона являются гранулезно-лютеиновые и тека-лютеиновые, а также синтициальные клетки плаценты. Яички тоже продуцируют прогестерон. У быка наблюдается выделение больших количеств прегнандиола. В случае гиперкортикализма увеличивается выделение прегнандиола с мочой. Прогестерон, как известно, является одним из прекурзоров синтеза кортикоидов. Частичная энзиматическая дисфункция коры надпочечников (адреногенитальный синдром) может сопровождаться значительным увеличением выделения прегнандиола (и прегнантриола).

ХИМИЧЕСКИЙ СОСТАВ ПРОГЕСТЕРОНА

Прогестерон относится к группе стероидов, содержащих в своем составе 21 С-атома, и имеет боковую цепь у 17-го С-атома. Механизм биосинтеза прогестерона отчасти уже известен. Путь, ведущий к образованию прогестерона, имеет следующие стадии: ацетат — холестерол — прегненолон (Дейвис и сотр., 1957; Плотиц, 1957).



Данные опытов с применением меченного холестерина у беременных женщин говорят в пользу того, что прогестерон у людей образуется, по всей вероятности, из холестерина (Блох, 1945).

Печень играет такую же значительную роль в обмене прогестерона, как и в обмене эстрогенных веществ. Прогестерон, выходящий из печени, теряет свою активность в отношении мускулатуры матки. Если животным после

частичного удаления печени дать прогестерон через рот, то наблюдается усиление действия прогестерона на эндометрий и его болеутоляющего влияния. Продукты обмена прогестерона обнаруживаются в желчи. Печень, в противоположность эстрогенам, *in vitro* не инактивирует прогестерон.

Прогестерон выводится из организма с мочой в виде глюкоринадата неактивного прегнандиола. Не решен еще вопрос, играют ли в этом превращении роль матка, яичники, яички и кора надпочечников. Связывание с глюкуроновой кислотой происходит в печени. Из организма женщины с мочой выводятся три изомера прегнандиола в довольно прочном соотношении друг с другом. Выделение прегнандиола зависит от работы желтого тела (Веннинг и сотр., 1936). В то время как при пролиферативной стадии выводится приблизительно 10% введенного в организм прогестерона, при секреторной стадии выводится приблизительно 30% в виде прегнандиола. Таким образом, во время беременности выводится больше прегнандиола из введенного в организм прогестерона, чем во время нормального менструального цикла (Зоммервиль и сотр., 1949). Выделение другого продукта обмена прогестерона, прегнантриола (5-бета-прегнан-3-альфа, 17-альфа, 20-альфатриола) равняется в норме у женщин 1,2—2,6 мг и у мужчин 1,0—2,1 мг в сутки (Моррис, 1959).

За последние годы был получен целый ряд прогестивного действия стероидов. Особенно эффективными среди них являются т. н. 19-нор-стероиды (17-альфа-17-альфа-этил-, 17-альфа-этинил-19-нор-тестостерон, 19-нор-прогестерон и т. п.). При пероральном введении метил-эстренолон является очень эффективным прогестивным веществом (Ферин, 1956).

ДЕЙСТВИЕ ПРОГЕСТЕРОНА НА ОРГАНИЗМ

Действие прогестерона во всех отношениях направлено на создание благоприятных условий жизни для оплодотворенной яйцеклетки.

А) Действие прогестерона на половые органы и на половые признаки

С 1929 года известно, что экстракт желтого тела задерживает вызывающее сокращение маточной мускулатуры действие окситоцина (Кнаус, 1929). Прогестерон понижает силу сокращения яйцевода (Гейст и сотр., 1938). Во время расцвета желтого тела уплощается цилиндрический эпителий трубы и на нем обнаруживаются гистологические признаки секреторной деятельности.

Основное действие прогестерона направлено на маточную мускулатуру и эндометрий. Для достижения этого влияния необходимо, чтобы матка предварительно подвергалась эстрогенному воздействию. Под влиянием прогестерона — в зависимости от вида животного — уменьшаются сокращения матки (Эллен и сотр., 1935; Мейкпис и сотр., 1936; Бикерс, 1942). Данное воздействие прогестерона у кроликов наблюдается *in vivo* и *in vitro* одинаково. Это влияние наблюдается гораздо менее интенсивно у морских свинок, мышей и крыс. В отношении воздействия на маточную мускулатуру эстрогены и прогестерон являются антагонистами: эстрогены усиливают, прогестерон ослабляет силу сокращения миометрия. По-видимому, здесь имеется

более сложное, чем простое антагонистическое, взаимоотношение, т. к. при одновременном введении обоих стероидов усиливается ослабляющее сокращения миометрия влияние прогестерона. Прогестерон защищает маточную мускулатуру против действия окситоцина. По всей вероятности, речь идет об общем ослабляющем гладкую мускулатуру действии, так как прогестерон расслабляет, например, также гладкую мускулатуру мочеиспускательного канала (Хандли и сотр., 1942). Возможно, что частые пиелиты во время беременности объясняются отчасти этим.

Под влиянием прогестерона, если эндометрий предварительно подвергался воздействию эстрогенов, возникают характерные для секреторной стадии изменения со стороны слизистой оболочки матки. У некоторых видов животных большие дозы прогестерона сами по себе могут вызвать изменения, напоминающие картину беременности. У людей, после предварительной обработки эстрогенами, это усиливает извилистость желез, вызывает гиперплазию эпителиальных клеток и увеличение клеток стромы слизистой оболочки матки (Эллен, 1932; Хисоу и сотр., 1937). В эпителиальных клетках отлагается гликоген. Увеличивается содержание муцина и жировых капель в клетках. В лютеальной стадии уменьшается концентрация щелочной фосфатазы эпителия. Под влиянием воздействия прогестерона увеличивается число оборотов извилистых артериол. Изменения, вызванные эстрином на слизистой оболочке шейки матки, претерпевают обратное развитие на воздействие прогестерона. Понижается работа цервикальных желез и увеличивается вязкость выделенной слизи (Уоллнер, 1937; Ламар и сотр., 1940). Под влиянием прогестерона закрывается вход для сперматозоидов в шейку матки.

В секреторной стадии под влиянием прогестерона отторгается поверхностный слой, наблюдается лейкоцитарная инфильтрация подэпителиального слоя и весь эпителий умеренно истончается. Во влагалищном мазке наблюдается образование сгустков из отторгнувшихся клеток, протоплазма которых не окрашивается больше кислыми красками.

Увеличенные и разветвляющиеся под влиянием эстрогенов альвеолярные системы ходов грудной железы начинают развиваться под влиянием прогестерона. Эстроген и прогестерон в отношении воздействия на грудную железу являются синергистами и подготавливают железу для лютеотропного гормона.

Прогестерон, как уже говорилось, в химическом отношении стоит ближе к тестостерону, чем к эстрадиолу. Несомненно, что в связи с этим он обладает умеренным вирилизирующим влиянием. Большие дозы прогестерона защищают животных от вредного воздействия кастрации на предстательную железу и семенные канальцы (Паркес, 1950). Новые, пероральные синтетические гестогены способны вызвать вирилизацию женского зародыша (см. женский псевдогермафродитизм).

Б) Действие прогестерона на невроэндокринную систему

Доказательством центрально-нервного влияния прогестерона является то, что большие дозы прогестерона (например 10 мг внутривенно) вызывают полную анестезию у крыс. Под влиянием возбуждающих средств крысы пробуждаются из прогестеронового наркоза. Прогестерон защищает живот-

ных от возникновения судорог после дачи возбуждающих средств. Сонливость, вялость беременных женщин объясняется отчасти увеличенной продукцией прогестерона (Селье, 1947).

Действие прогестерона на гипофиз зависит от того, в какой период цикла прогестерон вводится. В конце пролиферативной стадии он стимулирует секрецию лютеинизирующего гормона; некоторые считают, что он не задерживает овуляцию. У кроликов прогестерон задерживает выделение лютеинизирующего гормона и тем самым овуляцию. В секреторной стадии задерживает секрецию лютеинизирующего гормона (Ротшильд и сотр., 1949). Понижается секреция гонадотропинов во время менопаузы после внутривенного введения больших доз прогестерона (Ротшильд и сотр., 1957).

Влияние прогестерона на яичники осуществляется через аденогипофиз. До сих пор не удалось доказать наличие непосредственного овариального влияния.

Умеренные дозы прогестерона стимулируют процессы сперматогенеза (Грин и сотр., 1939) и увеличивают размеры яичек (Бурроуз, 1940).

Прогестерон оказывает решающее действие на процессы образования плаценты и охраняет беременность. Хеммонд (1917) доказал, что децидуома образуется у морских свинок после повреждения матки только тогда, когда имеется желтое тело. Эванс (1923/24) в своих работах подтвердил данные Хеммонда. Паркес (1928) доказал, что необходимо наличие желтого тела, чтобы беременность у мышей продолжалась до нормального срока. Если беременные кролики спариваются на 6—14 день беременности, то наступает выкидыш. Наступление выкидыша может и не быть, если животные получают ежедневно от 2,5 до 3 мг прогестерона. Дача прогестерона удлиняет срок беременности (Портман, 1943).

В) Действие прогестерона на обмен веществ

Прогестерон не действует на белковый, углеводный и жировой обмены. Он вызывает более выраженную задержку воды и солей в организме, чем эстрогены. Такое влияние прогестерона меньше, чем ДОКА. Предменструальная олигурия объясняется влиянием прогестерона.

В желтом теле содержится большое количество витамина С. Витамин С оказывает сходное с прогестероном воздействие на маточную мускулатуру. Биологическое сходство прогестерона и ДОКА подтверждается тем, что беременные животные после адреналэктомии живут дольше, чем здоровые, нормальные животные (Рогофф и сотр., 1927, 1928). Введением прогестерона можно поддерживать жизнь котов после адреналэктомии (Коури, 1939).

Повышение базальной температуры у женщин во время секреторной стадии связано, по всей вероятности, с усилением основного обмена под влиянием прогестерона (Томпкинс, 1944; Израел и сотр., 1950). Прогестерон повышает базальную температуру также и у мужчин.

Действие удаления яичника

Если яичники удаляются еще до наступления пубертатного периода, то в результате этого не развиваются вторичные половые признаки. Эпифизарные фуги закрываются поздно.

Если удаление яичника производится после достижения половой зрелости, то сразу же прекращаются менструации и возникает атрофия мускулатуры, слизистой оболочки матки и слизистой оболочки полости рта в результате недостатка в организме эстрина и прогестерона (Херн и сотр., 1933). Грудные железы развиваются обратно, но у кормящей женщины кастрация не влияет на отделение молока. Половой инстинкт у животных угасает. Как правило, не угасает и даже не ослабевает либидо у женщин после кастрации, если они до того жили половой жизнью. Данное обстоятельство доказывает, что либидо у человека возникает — главным образом — на психогенной почве. Удаление яичника в первые месяцы беременности у женщин не обязательно должно привести к прекращению беременности (Аск-Апмарк, 1926; Даглесс, 1931; Хёниг и сотр., 1944). У большинства видов животных наступает выкидыш после удаления яичника во время беременности. Женщины после кастрации рано седеют. Они могут прибавлять в весе, но это не является правилом. Очень характерным являются приливы в голову после удаления яичника, связанные, вероятно, с усиленной секрецией фолликулостимулирующего гормона. Кастрация у некоторых женщин может привести к тяжелым изменениям психики. Чем ближе женщина находится к климаксу во время проведения кастрации, тем менее интенсивными будут возникающие изменения. После удаления яичника увеличивается вес лимфатических органов (Лаусон и сотр., 1937; Чиподи, 1940).

Вес гипофиза после удаления яичника увеличивается. Со стороны аденогипофиза обнаруживаются признаки базофильной гиперфункции и появляются т. н. кастрационные клетки. Под влиянием базофильной гиперфункции обычно увеличивается вес надпочечников (Блуменфельд, 1939; Хауард и сотр., 1940; Смит, 1946) и обнаруживаются признаки их усиленной работы.

Действие передозировки эстрогенов на реагирующие органы

Введение очень больших доз эстрогенов сопровождается резким усилением их нормального влияния, и в результате этого наступают тяжелые морфологические и функциональные изменения со стороны реагирующих органов.

Действие на производные мюллеровской трубки наиболее выражено проявляется на матке. Возникает бурное разрастание эндометрия и у людей и у животных образуются эндометриозы и кисты (Коренчевски и сотр., 1935; Хисоу и сотр., 1936; МэкАйен и сотр., 1936; Энгл и сотр., 1939) и обнаруживается гиперплазия и метаплазия эпителия слизистой оболочки шейки матки. Гипертрофируется мускулатура матки. Все эти изменения сопровождаются у женщин аменореей или различными расстройствами менструального кровотечения.

Со стороны придаточных половых органов отмечается гиперплазия. Продолжительное применение эстрогенов у мужчин сопровождается разрастанием семенных пузырьков и гипертрофией предстательной железы. Уменьшаются размеры полового члена. Передозировка эстрогенов у инфантильных животных влечет за собой образование паховой грыжи. Интересно отметить, что у кастрированных самцов дачей больших доз эстрогенов можно предупредить обратное развитие придаточных половых органов. Передозировка эстрогенов у матери отражается и на половых органах зародыша.

Выпадают волосы и оперение птиц (Эмменс, 1938). У мужчин наблюдается гинекомастия. В части случаев у небеременных женщин может начаться лактация. Как постоянное изменение наблюдается фиброзно-кистозная мастопатия у женщин, получающих эстрогены длительное время.

Передозировка эстрогенов во время беременности подавляет выработку молозива. Передозировка эстрогенов оказывает неодинаковое влияние на беременность и зависит от видов беременных животных и от времени начала передозировки эстрогенов (Робинсон и сотр., 1935; Карнаки, 1947).

В отношении человека, по общепринятому в настоящее время взгляду, применение эстрогенов не влияет на беременность. У беременных животных лобок размягчается и всасывается; костная ткань замещается соединительной тканью. Связки таза разрыхляются. Увеличивается выделение прегнандиола (Смит и сотр., 1946; Дейвис и сотр., 1947).

До настоящего времени остался открытым вопрос, можно ли вызвать образование карциномы продолжительным введением эстрогенов. Эксперименты на животных доказывают канцерогенное влияние эстрогенов, и это неудивительно в отношении такого вещества, которое оказывает пролиферативное воздействие на слизистую оболочку половых органов и даже полости рта. У человека и у некоторых видов животных передозировка эстрогенов может сопровождаться образованием фибромиомы (Нелсон, 1937; Липшюц и сотр., 1938; Вудруфф, 1941) и полипа матки. В грудной железе у женщин помимо мастопатии могут образоваться настоящие аденоматозные узлы, как это мы сами наблюдали у одной больной, получавшей эстрогены в течение 8 месяцев непрерывно. Под влиянием передозировки эстрогенов у животных были отмечены рак матки и шейки матки (Бурроуз, 1940; Эллен и сотр., 1941), аденома и рак грудной железы, аденома и рак коры надпочечников (Мэкайен и сотр., 1936), образование аденомы в аденогипофизе (Гарднер и сотр., 1940; Селье, 1944). Зольтан и сотрудники (1952) проводили успешные опыты с внутриматочным применением кристаллов эстрона у крыс, причем им удалось получить образование эпителиальной карциномы матки. Эстрогены могут вызвать образование опухолевого разрастания не только эпителиального происхождения. Под их влиянием можно наблюдать образование лимфосаркомы (Коул и сотр., 1941), гемангиомы, костных опухолей (Пибус и сотр., 1940) у некоторых видов мышей. Образование опухоли клеток Лейдига уже описано (Хукер и сотр., 1940).

Имеются такие данные, в противоположность данным о канцерогенном влиянии эстрогенов, которые доказывают, что эстрогены обладают задерживающим влиянием в отношении образования опухолей у человека и у животных.

Действие передозировки эстрогенов на эндокринные железы

Большие дозы эстрогенов задерживают секрецию фолликулостимулирующего, лютеотропного и соматотропного гормонов. Передозировка эстрогенов стимулирует продукцию лютеинизирующего гормона и, может быть, АКТГ.

Под влиянием передозировки эстрогенов, по-видимому в результате торможения влияния фолликулостимулирующего гормона, наступает атрофия яичника (Леонард и сотр., 1931; Хольвег, 1934; Элисон и сотр., 1936; Хеммонд и сотр., 1944). Такое влияние у человека не доказано. Тот факт, что у

девочек, получавших эстрогены из-за гонококковой инфекции в препубертатном периоде, первичные месячные наступают в нормальное время, говорит против повреждающего яичники влияния эстрогенов. У крыс наблюдается образование кист в овариальной сети. По данным последних исследований Хольвега (1956), продолжительное применение эстрогенов задерживает секрецию гонадотропного гормона и тем самым функцию яичника только временно. По истечении более длительного времени наступает «десенсибилизация» гипофизарно-гипоталамической системы и нормализуется секреция гонадотропного гормона, тем самым яичники снова начинают работать нормально.

Продолжительное применение больших доз эстрогенов вызывает атрофию яичек у мужчин.

Большие дозы эстрогенов понижают функцию щитовидной железы (Кунде и сотр., 1930; Шервуд, 1940, 1941). Данное влияние больших доз эстрогенов, по всей вероятности, осуществляется торможением влияния тиреотропного гормона. Данные клинического наблюдения указывают на то, что эстрогены действуют только при условии гиперфункции тиреотропного гормона. Уровень йодопротеинов сыворотки повышается под влиянием эстрогенов. Эстрогены, как известно, увеличивают концентрацию белков, связывающих тироксин. Поэтому увеличивается содержание йодопротеинов сыворотки во время беременности (Хейнеманн и сотр., 1948; Доулинг и сотр., 1956).

Наступает дегенерация зоны Х в корковом слое надпочечников, в то время как остальные слои гипертрофируют под влиянием передозировки эстрогенов (Мартин, 1930; Селье и сотр., 1935; Бурроуз, 1936с; Эллисон и сотр., 1936; Лакассань и сотр., 1937; Тепперман и сотр., 1943).

Сахарный диабет под влиянием эстрогенов улучшается (Барнес и сотр., 1933; Нелсон и сотр., 1936; Френкел-Конрат и сотр., 1941; Янг, 1941). С другой стороны, известно, что стильбены проявляют диабетогенное действие у животных после частичного удаления поджелудочной железы (Ингле, 1941, 1944).

Действие передозировки эстрогенов на обмен веществ

Передозировка эстрогенов влияет на процессы обмена веществ лишь в незначительной мере. Понижение выделения азота указывает на то, что эстрогены оказывают влияние на белковый обмен. Большие дозы эстрогенов повышают уровень холестерина и липоидов крови у птиц (Риддл, 1943; Флейшманн и сотр., 1945).

Продолжительное применение эстрогенов сопровождается образованием отеков у человека и животных. Усиливается выделение натрия (Торн и сотр., 1937), фосфора и хлора.

У молодых животных эстрогены задерживают рост костей в продольном направлении (Спенсер и сотр., 1932; Хукер и сотр., 1943). У животных вследствие гиперфункции остеобластов заполняется костномозговая полость, в результате чего возникает торможение процессов кроветворения и животные погибают от тяжелой анемии.

У животных гипертрофируются почки, канальцы атрофируются (Селье, 1947). Большинство почечных изменений (гидронефроз, образование почеч-

ных камней) связано с расслаблением мускулатуры мочеиспускательного канала (гидроуретер).

Расширяются капилляры кожи. Околососковый кружок пигментируется, поверхностный эпителиальный слой подвергается пролиферации и креатинизации, а сальные железы — обратному развитию.

Передозировка эстрогенов у подопытных животных влечет за собой образование общего ретикулоэндотелиоза, наблюдалась атрофия вилочковой железы (Чиоди, 1940; Росс и сотр., 1941).

Под влиянием воздействия эстрогенов наблюдали тяжелые патологические изменения печени (некрозы) и желтуху (Харкстал и сотр., 1953).

Отсутствие аппетита, как общий признак передозировки эстрогенов, рано отмечается больными.

Действие передозировки прогестерона

Под влиянием длительной передозировки прогестерона устанавливается постоянная секреторная стадия слизистой оболочки матки. Эструс не наступает (Селье и сотр., 1936). Большие дозы прогестерона останавливают образование миомы в экспериментальных условиях. У самцов под влиянием прогестерона увеличивается объем предстательной железы.

Передозировка прогестерона в эксперименте на животных задерживает секрецию лютеинизирующего гормона, деятельность задней доли гипофиза (Грейг, 1939; Адлер и сотр., 1943) и секрецию АКТГ. Этим объясняется возникновение атрофии коркового слоя надпочечников под влиянием больших доз прогестерона (Клаузен, 1940; Хауард и сотр., 1940; Селье и сотр., 1940). Большие дозы прогестерона удлиняют жизнь животных после адреналэктомии (Гаунт и сотр., 1938; Эмери и сотр., 1940). Большие дозы прогестерона вызывают атрофические изменения яичника (Селье и сотр., 1936; Старки и сотр., 1942). Действие на яички зависит от величины применяемой дозы; средние дозы стимулируют процессы сперматогенеза, в то время как длительное применение больших доз прогестерона причиняет атрофию яичка (Грин и сотр., 1939).

У человека под влиянием прогестерона усиливается диурез (Селье и сотр., 1940; Риддл, 1941). Прогестерон является в этом отношении антагонистом альдостерона. Прогестерон не одинаково действует на выделение электролитов (Торн и сотр., 1938). Если мать во время беременности получает лечение гестагенами (производными прогестерона), то можно наблюдать вирилизацию женского зародыша (Цандер и сотр., 1953; Симмер, 1961).

Прогестерон задерживает процессы окостенения инфантильных морских свинок, по-видимому, благодаря усилению пролиферативных процессов хрящей (Сильберберг и сотр., 1941).

Большие дозы прогестерона оказались в эксперименте на животных (у грызунов) обладающими анестетическим действием.

ФИЗИОЛОГИЯ МЕНСТРУАЦИИ

Двумя основными индикаторами нормальной функции женских половых гормонов являются нормальный менструальный цикл и способность к оплодотворению. Менструации с точностью часового механизма отражают со-

стояние равновесия гонадотропной-эстрогенной-прогестеронной системы. Само собой разумеется, что нормальный менструальный цикл зависит не только от состояния равновесия упомянутой системы, но в первую очередь от функционального состояния центральной нервной системы и от согласованности работы всей невроэндокринной системы в целом. Работа этой системы зависит не только от количественных соотношений, но и от точной «координации во времени» всех звеньев этой системы, без которой нет менструации. Ежедневно к эндокринологу обращаются женщины с нормальным развитием, пропорциональным телосложением и нормальным либидо, с единственной жалобой — на отсутствие менструации. Анализ гормонального статуса не дает никаких точек опоры. Изменение окружающей среды, психическая травма могут внезапно вызвать наступление менструации.

Не зная физиологии менструаций, мы никогда не сможем понять различные расстройства деятельности яичника и, таким образом, не можем проводить причинную терапию этих больных.

Возникает вопрос, почему мы разбираем вопрос физиологии менструации в связи с яичниками, когда на том же основании можно было бы говорить об этом вопросе и в связи с изложением деятельности аденогипофиза. Менструация является процессом, совершающимся на периферии системы гонадотропов-эстрина-прогестерона. Непосредственной причиной наступления менструации является координированная работа двух гормонов яичника. С дидактической точки зрения правильнее поэтому разбирать физиологию менструации в связи с изложением деятельности яичника так же, как было правильным анализировать базедову болезнь среди заболеваний щитовидной железы. Еще раз подчеркиваем, что менструация является последним звеном сложной «цепной реакции», а не только «делом» яичника и матки. Все изменения эндометрия, имеющие место при менструальном цикле женщин и человекообразных обезьян, так же как и изменения эндокринной системы вообще, наблюдаются и у тех млекопитающих, которые не менструируют. Единственной отличительной особенностью главных млекопитающих является менструальное кровотечение.

Нормальный цикл длится в среднем 28—29 дней; крайним пределом нормы является длительность цикла от 18 до 42 дней. Первая половина цикла, т. н. *пролиферативная или фолликулярная стадия* длится, считая от начала менструации, 14 дней, до наступления овуляции. С этого времени и до наступления следующей менструации длится *секреторная или лютеальная стадия*.

Со стороны эндометрия наблюдаются разнообразные изменения. Среди этих изменений наиболее важными являются изменения эпителиальных клеток, желез, стромы и сосудов эндометрия, отражающие циклические процессы роста и обратного развития эндометрия. Эти изменения наблюдаются только в т. н. функциональных слоях эндометрия, т. к. базальные слои не принимают участия в циклических изменениях. Наши познания в отношении менструального цикла основаны на двух методах изучения. Первый — это способ бимануального исследования, с помощью которого можно определить величину матки. Вторым, гениальным способом, предложенным Марки (1933, 1947), является пересадка кусочка эндометрия в переднюю камеру глаза, позволяющая изучать и фотографировать циклические изменения эндометрия под лупой.

Проллиферативная стадия. Начинается со *стадии покоя*, под которой мы понимаем промежуток времени от конца регрессии до начала роста эндометрия. Эта стадия кончается приблизительно на 4 день цикла. Во время менструального цикла отторгается большая часть (до базальных слоев) эндометрия. После этого начинается стадия медленного роста эндометрия, называемая *ранней пролиферативной стадией*, наступающей в результате постепенного увеличения содержания эстрогенов крови. При исследовании в этой короткой, продолжительностью в 3—4 дня стадии обнаруживаются короткие, тонкие и прямые железы с узким просветом; регенерирующий эпителий покрывает эндометрий. Вслед за этой стадией следует *средняя пролиферативная стадия*, продолжительностью от 8 до 10 дня, которая характеризуется превращением эпителия эндометрия в цилиндрический эпителий, удлинением и извилистостью желез и умеренным отеком клеток стромы. *Поздняя пролиферативная стадия* длится от 10 до 14 дня. По мнению Марки, этим заканчивается *период первичного роста*, при котором на слизистую оболочку матки действует только один эстроген. В поздней пролиферативной стадии железы становятся сильно извилистыми, уплотняется строма и клетки, выстилающие поверхность, и железы приобретают овальную форму.

Наступление овуляции не отражается сразу на эндометрии.

Секреторная стадия. Только через два дня появляются изменения, говорящие о совершившейся овуляции. С этого момента изменения наступают с точностью расписания, отражая изодня в день каждое изменение секреторной стадии. Наиболее точно работающей стадией цикла является именно секреторная, продолжительностью точно 14 дней. Все изменения продолжительности цикла связаны почти исключительно с колебаниями пролиферативной стадии. После овуляции рост эндометрия находится уже под одновременным управлением эстрогенов и прогестерона. Ускоряется темп роста. В знак воздействия прогестерона появляются зернышки гликогена в эпителиальных клетках. Эти зернышки на гистологическом срезе обнаруживаются в виде вакуолей. Секреция гликогена достигает своего максимума приблизительно на 20 день цикла, и в это же время начинается отек клеток стромы. За 5 дней до наступления менструации, на 23—24 день цикла, приостанавливается рост эндометрия. Рост эндометрия, совпадающий с лютеальной стадией, Марки назвал *периодом вторичного роста*. Величина пересаженных в переднюю камеру глаза эндометриальных кусочков удваивается во время периода первичного и вторичного роста.

На 23—24 день менструального цикла начинается *регрессия эндометрия* и одновременно с этим в знак первой предецидуальной реакции увеличиваются ядра и цитоплазма периартериальных клеток стромы. Регрессивные изменения эндометрия начинаются тогда, когда в результате внезапного и резкого понижения концентрации эстрогенов и прогестерона крови уменьшается кровоснабжение эндометрия. Высокий уровень эстрогенов и прогестерона крови сопровождается расширением сосудов, усилением их проницаемости и переходом жидкостей в строму эндометрия. Все эти изменения приводят к утолщению эндометрия. «Отнятие» гормона вызывает противоположные изменения; отеки всасываются, наступает обезвоживание эндометрия, в результате чего утончается слизистый слой стенки матки.

Для понимания дальнейшего необходимо ознакомиться с *сосудистой системой эндометрия*. Базальная треть эндометрия снабжена короткими, прямыми и узкими артериями. Поверхностные две трети и функциональная

зона снабжены штопорообразными спиральными артериями. В базальной части этих артерий Фаркаш и Фекете (1951a, b) обнаружили особый клапанный аппарат. В первую неделю после менструации спиральные артерии охватывают примерно только половину эндометрия, несмотря на то, что от этих артерий отходят длинные артериолы. Окончание артерий все больше приближается к наружной поверхности эндометрия. В силу того, что артерии удлиняются в более быстром темпе, чем утолщается эндометрий, они становятся извилистыми. Когда начинается регрессия эндометрия и уменьшается его высота, артерии сдавливаются и становятся еще более извилистыми. Кровоснабжение ухудшается в это время не только из-за недостатка гормона, но также благодаря застою, который приводит к некрозу эндометрия, утончению сосудов и в конечном итоге — к кровотечению, т. е. менструации.

За 4—24 часа до наступления менструации можно уже обнаружить сужение спиральных артерий. С чем связано сужение — до сих пор точно неизвестно. По-видимому, в дегенерированных тканях, снабженных спиральными артериями, образуется менотоксин, открытый в 1924 году Махтом и сотрудниками, позже вновь открытый братьями Смит (1945). Менотоксин напоминает некрозин, открытый Менкином (Махт, 1949), и, видимо, этот фактор, вызывающий кровотечение, действует на спиральные и расположенные в верхних слоях мышечного слоя сосуды. Данное вещество в экспериментах на животных вызывает сужение сосудов, усиление проницаемости капилляров, отеки, кровотечение и некрозы. В то же время оно усиливает секрецию фолликулостимулирующего гормона.

Контракция штопорообразных артерий имеется и во время менструации и прекращается только временно в отдельных сосудах. Во время расслабления сосудов начинается менструальное кровотечение. Во время менструации прямые артерии не сужаются, и, таким образом, кровоснабжение базальных слоев не нарушается.

В конце первого дня менструации отторгаются некротизированные кусочки эндометрия и свободные концы желез и спиральных артерий выступают над окружающей стромой. Постепенно налаживается кровообращение, расслабляются спиральные артерии и образуются новые капилляры из сосудов средней трети функциональной зоны.

Эндометрий регенерирует из железистого эпителия.

МЕНСТРУАЛЬНАЯ КРОВЬ

Жалобы в связи с характером менструальной крови, нарушениями периодичности, продолжительности менструации настолько часто фигурируют в анамнезе, что знание «норм» менструации совершенно необходимо для правильной оценки анамнестических данных.

Количество менструальной крови колеблется в норме от 50 до 150 мл. В менструальной крови содержится больше воды (приблизительно 86%), чем в циркулирующей крови. Приблизительно 3/4 менструальной крови является на самом деле кровью, остальная часть содержит в себе кусочки эндометрия, слизь и влагалищный эпителий. Соответственно большему содержанию воды, в менструальной крови содержится меньше эритроцитов и лейкоцитов, чем в циркулирующей крови. Протромбина и фибриногена в менструальной крови нет. Раньше этим объясняли неспособность менстру-

альной крови свертываться. Оказалось, однако, что менструальная кровь тоже свертывается, но еще перед выходом из полости матки разжижается под влиянием фибринолитического фермента крови. Крошковатое кровотечение объясняется обычно обильностью кровотечения, или тем, что менструация сопровождается спазмами, когда полость матки в результате контракций маточной мускулатуры опорожняется еще до разжижения находящейся в ней крови.

По клинической картине почти нет никакой разницы между настоящей и ложной менструацией (ановуляторное кровотечение). Все же имеются отдельные мелкие признаки, дающие нам повод заподозрить ановуляторный цикл у больной. Нормальные менструации начинаются, постепенно усиливаясь, потом держатся несколько дней равномерно, после этого постепенно уменьшаются и прекращаются. Если менструации начинаются трудно, протекают с изменяющейся интенсивностью и больные отмечают, что менструации «стали не такими, как были» — мы должны думать о возможности ановуляторного цикла. Обильное или скудное кровотечение, длительная или кратковременная менструация одинаково должны рассматриваться как патологические. Жалобы по поводу крошкообразного кровотечения в сопровождении спастических болей заслуживают особенного внимания.

За несколько дней до менструации и в первые дни после ее наступления у 50% женщин имеются небольшие жалобы, которые еще не являются патологическими. Большинство женщин перед менструацией становятся нервными, страдают от головных болей, чувствуют неопределенное напряжение в брюшной полости, груди и коже, у них плохое настроение, иногда они проявляют чрезмерную активность. Эти признаки предупреждают их о наступлении менструации. О патологическом усилении предменструальных симптомов будем говорить ниже.

ОБЩАЯ ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧНИКА

Наиболее тяжелые изменения связаны с отсутствием яичника в результате *аномалий развития*. Наличие тканевых элементов яичек в ткани яичника тоже является аномалией развития.

Вредные процессы могут оказать на яичники первичное повреждающее воздействие. *Расстройства кровообращения*: перекручивание мезовария, странгуляция сосудов яичника на почве послеоперационных сращений, варикозные расширения овариальных вен и т. п. могут значительно повреждать функцию яичника. Острые или хронические *воспаления* яичника бактериального или вирусного происхождения (гоноррея, туберкулез, паротиты), острые и хронические воспаления малого таза (пельвеоперитонит стафилококкового или туберкулезного происхождения), вызывающие утолщения капсулы яичника, могут создать неблагоприятные условия для разрыва созревших фолликулов. *Токсические повреждения*: расстройство половой функции может возникнуть на почве алкоголизма или под влиянием воздействия производных дегтя (у работниц химических предприятий). Общеизвестно, что *лучи рентгена и радия* оказывают повреждающее влияние на яичники. Яичники могут быть повреждены *ножом хирурга*. Часть операций в малом тазу производится через влагалище. Поэтому отсутствие постопера-

тивного рубца еще не исключает возможности оперативного повреждения яичника. В военное время *недостаточное питание* может играть роль в этиологии функциональных расстройств яичника. При недостатке питания повреждающими факторами являются и недостаток калорий и недостаток витаминов. В настоящее время надо иметь в виду, что *обильное питание* тоже может привести к торможению работы яичника. Между ожирением и функцией яичника имеется двухсторонняя связь; ожирение ухудшает условия работы яичника, с одной стороны, и, с другой стороны, гипофункция яичника может сопровождаться ожирением. Недостаточное питание оказывает неблагоприятное воздействие на яичники посредством аденогипофиза.

Не выяснен еще вопрос, какое отношение имеет к возникновению различных расстройств овариальной функции слабая реактивность яичника в отношении гонадотропных гормонов.

Доброкачественные и злокачественные *опухоли* занимают важное место в этиологии заболеваний яичника. К числу доброкачественных опухолей относятся кистозные и аденоматозные опухоли. Небластоматозные кисты яичника (фолликулярные кисты, кисты желтого тела) могут вызвать признаки гиперфункции в результате содержания в них большого количества гормонов. Доброкачественные и злокачественные опухоли яичника могут обладать или не обладать эндокринной активностью.

В этиологии функциональных расстройств яичника решающая роль отводится *невроэндокринным корреляциям*. В этих случаях мы говорим о *предовариальном расстройстве функции*. *Психические факторы* могут стимулировать или тормозить работу яичника. Любой патологический процесс, повреждающий *гипоталамо-гипофизарную систему*, может повлечь за собой вторичное нарушение работы яичников. Заболевания *щитовидной железы* могут нарушать половой цикл. Эндокринные опухоли *коры надпочечников* в силу их андрогенного влияния подавляют функцию яичника. Гипофункция *островкового аппарата* может привести к раннему угасанию овариальной функции.

Определенная часть нарушений менструального цикла связана с тем, что реагирующие органы, в первую очередь эндометрий, не в состоянии реагировать на воздействие эстрогенов и прогестерона. В тех случаях аменорреи, когда женщина со всеми вторичными половыми признаками не реагирует ни на какое искусственное построение цикла, речь идет, по-видимому, о роли именно этого этиологического фактора. Закрытие шейки матки на почве аномалии развития тоже сопровождается отсутствием менструации. В этом случае аменоррея связана не только с анатомическими, но и с функциональными нарушениями. Если функциональные нарушения яичника связаны с периферией, тогда мы говорим о *постовариальном расстройстве функции*.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С РАССТРОЙСТВОМ ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ

Эти заболевания могут быть классифицированы с различных точек зрения. Как эндокринные заболевания вообще, функциональные расстройства яичника тоже могут быть разделены на группу заболеваний с *гиперфункцией* и на группу — с *гипофункцией*. Этим никогда нельзя довольствоваться.

Яичники, как известно, выполняют две эндокринные функции: *секрецию эстрогенов* и *секрецию прогестерона*. Поэтому нельзя довольствоваться ничем не говорящим диагнозом гиповаризма. Особенно в случае аменоррей и нарушений менструального цикла важно знать, с чем они связаны, с нарушением *продукции эстрогенов* или *прогестерона*. Само собой разумеется, что нередко нарушения выработки эстрина и прогестерона встречаются вместе.

С другой точки зрения эти заболевания можно классифицировать так же, как и другие эндокринные заболевания вообще. Нарушения функции яичника могут быть *периферически-гlandулярными* и *церебронитуитарными*. Недостаток выработки гонадотропного гормона также может сопровождаться нарушением овариальной функции, как опухоль или воспалительное заболевание, разрушающие яичники. Гипогонадизм и гипергонадизм в одинаковой мере могут быть «овариогенными» или «гипофизарными». Особенно при классификации функциональных расстройств женских гонад следует остерегаться выражения «первичного glandулярного». Причиной такой осторожности является то, что для обозначения некоторых функциональных расстройств яичника давно укоренились такие выражения как «первичное» и «вторичное», которые не имеют никакого отношения к деятельности яичника. Первичная аменоррея означает просто, что у данной больной нет менструации и ее никогда не было, ■ то время как термин вторичной аменорреи означает, что больная когда-то менструировала, но менструации прекратились по какой-либо причине.

Уже при изложении заболеваний передней доли гипофиза и затем коры надпочечников мы видели, что клиническая картина заболевания на почве эндокринного нарушения во многом зависит от того, в какой период жизни началось расстройство эндокринной функции. То же самое относится и к нарушениям женской гонадальной функции. Такое утверждение дает одновременно новую точку зрения для классификации. Принимая это во внимание, мы различаем *допубертатные*, *постпубертатные* и *постклимактерические* формы нарушений функций яичника.

Когда мы группируем заболевания, связанные с нарушением функции яичника, то бросается в глаза, что не встречаются т. н. классические формы заболеваний. Речь идет обычно о заболеваниях со скудной клинической картиной, в центре которой стоят различные *расстройства менструации*. Расстройства менструации сопровождаются несколькими соматическими симптомами (например, ожирением) и, как правило, множеством психических жалоб. Ко всему этому прибавляется еще один тяжелый симптом: *стерильность*. Стерильность занимает центральное место в клинической картине с того момента, когда женщина впервые захотела иметь ребенка.

С учетом всех точек зрения заболевания на почве нарушения функции женских половых гормонов делятся на три группы: 1. заболевания до пубертатного возраста, 2. после пубертатного возраста и 3. после менопаузы. К первой большой группе причисляются заболевания с отсутствием функции и с гиперфункцией. В подгруппе второй большой группы разбираются расстройства менструаций, аменорреи и неправильные менструации, разделяя их по возможности на гипофункциональные и гиперфункциональные формы. Нарушения, связанные с овуляцией, собраны в отдельную подгруппу. Вторая подгруппа составлена из заболеваний с предменструальным напряжением. Третья группа включает в себя синдромы климактерической болезни.

Группировка расстройств женской половой функции

I. Расстройства женской половой функции до полового созревания

А) Афункциональные заболевания

1. Периферические glandулярные формы

- а) овариальный агенез (синдром Тёрнера)⁺
- б) евнухизм до полового созревания⁺
 - α) на почве кастрации
 - β) на почве облучения
 - γ) на почве инфекций
- в) овариальные, неэндокринные опухоли⁺

2. Церебропитуитарная форма

- а) евнухоидизм⁺

Б) Гиперфункциональные заболевания

1. Периферические glandулярные формы

- а) преждевременное половое созревание с женскими признаками⁺
 - α) опухоль гранулезной клетки
 - β) хорионэпителиома
- б) преждевременное половое созревание с мужскими признаками⁺
 - α) арренобластома⁺
 - β) овомаскулинома⁺
 - γ) лютеома⁺
 - δ) дисгерминома⁺

2. Церебропитуитарные

- а) преждевременное половое созревание с женскими признаками
 - α) гипоталамогенное преждевременное половое созревание
- б) преждевременное половое созревание с мужскими признаками
 - α) болезнь Кушинга в молодом возрасте

II. Расстройства женской половой функции после полового созревания

А) Расстройства менструации

1. Аменореи

- а) «первичные» аменореи⁺
 - α) гипофункциональные овариальные (периферически-glandулярные) семейные, овариальный агенез, постпубертатный евнухизм, отсутствие реактивности яичника
 - церебропитуитарные опухоли мозга, гидроцефалия, болезнь Симмондса, частичная гипофункция передней доли (гипогонадотропный евнухоидизм)
 - экстраовариальные гипотиреоз

- β) гиперфункциональные
 - ювенильный базофилизм; гигантизм, гиперфункция коры надпочечников (женский псевдогермафродитизм)
 - ложное преждевременное половое созревание
- γ) постовариальные
 - анатомические (atresia cervicis uteri)
 - матка не реагирует
- б) «вторичные» аменореи⁺
 - α) афункциональные
 - кастрация после полового созревания
 - β) гипофункциональные
 - овариальные (периферические-глангулярные)
 - гипоэстринизм⁺
 - гипопрогестеронизм⁺
 - полные⁺
 - церебропитуитарные
 - корковые (психические)
 - опухоли гипоталамуса
 - гипофизарные
 - хромофобные аденомы
 - краниофарингеомы
 - болезнь Симмондса
 - экстраовариальные, отчасти via
 - гипоталамо-гипофизарную систему
 - щитовидная железа
 - кора надпочечников
 - островки
 - экстраовариальные, неэндокринные, например острые или хронические воспаления — туберкулез, гломеруло-нефрит, болезни крови, заболевания от неполноценности питания
- γ) гиперфункциональные
 - овариальные (периферические-глангулярные)
 - гиперэстринизм
 - фолликулярные кисты (персистирующие фолликулы)⁺
 - мелкокистозная дегенерация (синдром Штейн—Левенталя)⁺
 - опухоль гранулезной клетки⁺
 - текома⁺
 - гиперпрогестеронизм
 - персистирующее желтое тело
 - гиперэстринизм + гиперпрогестеронизм
 - лютеома⁺
 - прочие, неэндокринные опухоли яичника
 - арренобластомы⁺
 - опухоли надпочечникового происхождения
 - овариальный зоб⁺
 - хорионэпителиома яичника
 - церебропитуитарные
 - опухоль гипоталамуса

- базофильная аденома
 - экстраовариальные, эндокринные
 - гиперфункция коры надпочечников
 - щитовидная железа
 - экстраовариальные, неэндокринные (повреждение печени)
 - δ) постовариальные
 - воспаление
 - частичное удаление матки
 - ε) физиологические, преходящие аменореи⁺
 - беременность
 - кормление

2. Нерегулярные и неравномерные менструации, «дисфункциональные» менструации

- а) связанные с органической причиной
- б) «функциональные»
 - α) изменение количества
 - 1. мало (гипоменоррея)
 - 2. много (гиперменоррея)
 - β) изменение фреквенции
 - 1. редко (олигоменоррея)
 - 2. часто (полименоррея)
 - γ) изменения ритма (беспорядочные)
 - δ) болезненные (дис- или альгоменоррея)

Б) Расстройства, связанные с овуляцией⁺

- 1. болезненная овуляция⁺
- 2. разрыв геморрагического тела⁺
- 3. разрыв кисты желтого тела
- 4. стерильность на почве ановуляторного цикла⁺
 - α) овариальная
 - β) церебропитуитарная
 - γ) экстрагонадальная

В) Предменструальное напряжение⁺

III. Расстройства женской половой функции после менопаузы

синдром климактерического расстройства равновесия

IV. Эндометриозы

Примечание. При изложении заболеваний отдельных групп разбираться будут только заболевания со знаком⁺. Остальные заболевания отчасти были изложены в других разделах книги. В отношении заболеваний, которые не будут изложены, укажем на гинекологические монографии.

І. РАССТРОЙСТВА ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ ДО ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

А) Афункциональные или гипofункциональные заболевания

Гонадальный агенез

(Синдром Тёрнера, овариальный агенез, синдром карликового роста
овариального происхождения)

Данное заболевание могло бы быть причисленным к числу заболеваний яичек, т. к. большинство случаев гонадального агенеза представляет собой в генетическом смысле мужские индивидуумы, которые дифференцировались по фенотипу как женские особи. В сущности, данное заболевание связано с отсутствием развития гонад. Нехватающим гонадом, несмотря на наличие женского фенотипа, в большинстве случаев является яичко, что получило подтверждение в определениях генетического пола, проведенных на ядрах клеток этих больных (Полани и сотр., 1959; Уилкинс и сотрудники, 1954; Марбергер и сотр., 1957). Клеточные ядра этих больных очень часто соответствуют мужскому типу. Экспериментальная эмбриология помогает нам понять данное явление. По данным этих исследований (Жост, 1947; Рейно и сотр., 1947), для образования мужского телосложения требуется наличие гонад во время органогенеза. Если яички не развиваются, то вне зависимости от наличия или отсутствия яичника организм развивается по женскому типу. Таким образом, отсутствие развития яичек (агенез яичек) и отсутствие развития яичника (овариальный агенез) приводят к образованию одного и того же заболевания. Дифференцировать эти заболевания друг от друга можно только на основании определения генетического пола.

Новейшие исследования Форда и сотрудников (1959) открыли новое объяснение хроматин-отрицательного синдрома Тёрнера «мужского типа». По данным этих исследований, число половых хромосом у больных гонадальным агенезом на один меньше, чем в норме, т. е. формула хромосом у них: XO и число всех хромосом равняется 45. По-видимому, для развития хроматин-положительного клеточного ядра «женского типа» необходимы хромосомы XX. При синдроме Тёрнера имеется только одна X-хромосома; т. е. ядра клеток соответствуют мужскому типу. В последнее время Фосс (1960) дал новую классификацию половых аномалий с формулами сексуальных хромосом. Этим же вопросом занимаются Барр и сотр. (1960) и Ленц (1960).

Первое описание заболевания в английской литературе было дано Тёрнером (1938). Сходное заболевание было открыто немецкими авторами ранее (Оливет, 1923; Рандерат, 1925; Шюрманн, 1927). В дискуссии о приоритете упоминаются имена Шерешевского (1944), Албрайта и сотрудников (1942).

Заболевание является врожденным недугом, но диагностируется, как правило, за несколько лет до наступления полового созревания. В данных литературы возраст больных колеблется от 8 до 60 лет.

По старой литературе, причиной заболевания является полное или почти полное отсутствие яичника на обеих сторонах (Оливет, 1923; Рандерат,



Рис. 136. Синдром Тёрнера

сантиметрам (Гольдман и сотр., 1949). Часто наблюдается короткая, с широким основанием шея (шея сфинкса) и возможность чрезмерного разгибания в локтевом суставе (*cubitus valgus*). Иногда наблюдается полидактилия. Нередко встречаются геберденовские узелки. На запястье часто наблюдается уродство маделунговского типа (Албрайт и сотр., 1942). Со стороны костной системы обнаруживаются еще и другие изменения: остеопороз, расщепление позвоночника, сплавливание шейных позвонков. Грудная клетка увеличивается в передне-заднем направлении («щитовидная грудная клетка»). Наблюдали отсутствие верхних боковых резцов.

Грудные железы отсутствуют полностью или почти полностью (Уилкинс и сотр., 1944; Дел Кастийо и сотр., 1947). Увеличивается расстояние между грудными сосками. Малые и большие срамные губы недоразвиты. Клитор маленький. Придатки не пальпируются, матка остается инфантильной. Волосы на лобке и в подмышечной впадине редкие, но редко отсутствуют. Затылок зарастает волосами («волосатая шея»). Иногда встречается плешивость.

Часто наблюдаются врожденные пороки и коарктация аорты. Кроме этого наблюдаются еще и другие врожденные дефекты: глухота, деформация ушной раковины и зрительная атрофия. В результате слабости наружных мышц глаза и отчасти аномалии их развития возникает косоглазие. Спон-

1925; Шюрманн, 1927; Гольдберг и сотр., 1947; Атрия и сотр., 1948). Рудиментарные яичники обнаруживаются в широкой связке в виде длинных беловатых тяжей. В микроскопической картине почти целиком отсутствуют паренхиматозные элементы яичника.

То обстоятельство, что в клинической картине заболевания наблюдаются многие врожденные дефекты без признаков семейного характера заболевания, возбуждает мысль о том, что в этиологии заболевания может играть роль инфекция, перенесенная матерью во время беременности.

Анамнез сообщают родители. Они замечают, что ребенок отстает в росте, менструации не появляются, а его сверстницы уже менструируют. Грудные железы не развиваются. Со стороны умственного развития дефектов обычно не отмечается.

Физикальное исследование обнаруживает все характерности заболевания. Сразу бросается в глаза низкий, но пропорциональный рост (рис. 136) с небольшим преобладанием размеров нижней половины тела над верхней половиной (евнухоидный признак). Средний рост больных равняется 135

танный нистагм встречается нередко. Картина глазного дна может быть нормальной или обнаруживается бедная пигментация глазного дна.

Гипертония может наблюдаться в части случаев и без сужения аорты.

Рентгеновское исследование обнаруживает запоздание возраста по окостенению на 2—4 года. Эпифизарные фуги закрываются с небольшим опозданием. Cubitus valgus возникает не только благодаря разболтанности сустава, но при этом может играть роль аномалия развития бокового мыщелка плечевой кости.

Сексуальная функция отсутствует полностью: нет менструации и нет полового интереса.

Умственное развитие больных остается нормальным, хотя в некоторых случаях имеются данные об умственной отсталости (Варни и сотр., 1942).

Среди данных лабораторного исследования чрезвычайно характерным считается увеличенное содержание фолликулостимулирующего гормона мочи (от 200 до 500 М. Е.). Низкий рост с задержкой полового развития может встречаться и без усиления выделения фолликулостимулирующего гормона (Харкстал, 1953). В литературе даже имеются данные о пониженном выделении фолликулостимулирующего гормона. Понижается выделение эстрогенов; в соответствии с этим при исследовании влагалищного мазка обнаруживаются ороговевающие клетки и полное отсутствие гликогена. Выделение 17-кетостероидов обычно меньше нормы.

Консилиум специалистов. Во всех случаях надо консультировать с гинекологом и хирургом. Для точного диагноза необходимо провести пробную лапаротомию. Исследование врожденных дефектов органов чувств важно (офтальмологическое, оториноларингологическое), но не дает характерных для диагноза данных.

Дифференциальная диагностика. С точки зрения дифференциальной диагностики принимаются во внимание все заболевания, в клинической картине которых имеются низкий рост и признаки задержки полового развития. Такими заболеваниями являются в первую очередь гипопизарный карликовый рост, евнухоидизм, ювенильная микседема и синдром Клиппель—Фейла. В отношении дифференциальной диагностики других форм нанизма ссылаемся на главу о гипопизарном нанизме. В литературе фигурирует диагноз «menopausa praecox praemenarchialis», который, по нашему мнению, не имеет никакого основания, и поэтому проводить дифференциальную диагностику в отношении этого страдания не нужно.

Общими признаками синдрома Тёрнера и гипопизарного нанизма являются низкий рост, задержка полового развития, отсутствие секреции эстрогенов и пониженное выделение 17-кетостероидов. Отличительные признаки: гипопизарный карлик является на самом деле карликом в противоположность низкому росту больных синдромом Тёрнера. У гипопизарного карлика нет волос ни на лобке, ни в подмышечной впадине, чего не наблюдается при овариальном агенезе. У гипопизарного карлика наблюдается более выраженная задержка процессов окостенения. Уровень неорганического фосфора сыворотки у них понижен сильнее, чем у больных синдромом Тёрнера. В моче гипопизарного карлика нет фолликулостимулирующего гормона. Гипопизарные карлики обнаруживают повышенную чувствительность к инсулину, в то время как больные синдромом Тёрнера проявляют нормальную чувствительность к инсулину. Основной обмен у них либо нормальный, либо повышен.

В случае *евнухоидизма* решающим этиологическим фактором является пониженная продукция гонадотропных гормонов в аденогипофизе. Дифференциальная диагностика в отношении этого заболевания является важной отчасти с точки зрения прогноза, отчасти в отношении лечения. При более легких формах *евнухоидизма* наблюдается затяжной период полового созревания, но первые месячные могут появляться спонтанно. В дифференциальной диагностике нам помогают более выраженные *евнухоидные* пропорции тела, отсутствие усиленного выделения фолликулостимулирующего гормона и хороший результат лечения препаратами гонадотропного гормона.

Синдром Тёрнера отличается от *ювенильной микседемы* нормальным уровнем холестерина крови, нормальной интенсивностью основного обмена и отсутствием других признаков *микседемы*.

При синдроме Клиппель—Фейла (1912; Рехтман и сотр. 1940) шея еще короче, ее почти нет. Подвижность шеи резко ограничена. У этих больных наблюдаются кривошея, крыловидные лопатки и кифосколиоз. На рентгене обнаруживается костное срастание шейных позвонков. В половом отношении они развиты нормально.

Евнухизм и евнухоидизм до полового созревания

Сущность заболевания формулируется в литературе довольно неопределенно. Эти больные не имеют гонад либо потому, что они были удалены, либо потому, что они были разрушены облучением или инфекционным заболеванием. В этом отношении мнения у всех одинаковые. В литературе, однако, иногда говорится как о предпубертатном *евнухоидизме* о таких состояниях, где понижение гонадальной функции привело к образованию состояния, напоминающего *евнухоидизм*. В таком понимании *евнухоидизм* является стертой формой *евнухизма*. С такой формулировкой вопроса мы не можем согласиться. *Евнухизм* является заболеванием гонад — в данном случае яичника — периферического glandулярного характера. Заболевание может проявляться в полной и неполной формах. Термин *евнухоидизма* мы предлагаем сохранить для обозначения тех форм гипогонадизма, где заболевание возникает на почве понижения выработки гонадотропина в гипофизе, т. е. заболевание возникает по церебропитуитарному механизму. До сих пор мы могли убедиться в том, что в большинстве случаев стертые формы имеют церебропитуитарное происхождение. В отношении *евнухоидизма* наблюдается то же самое положение. Именно поэтому мы считаем нужным изложить эти два заболевания вместе, чтобы еще раз обратить внимание на то, что *евнухизм* является первичным заболеванием гонад, а то время как *евнухоидизм* связан первично с поражением аденогипофиза. Предпубертатные формы этих заболеваний отличаются от клинической картины заболеваний после полового созревания в нескольких отношениях.

В основе *женского евнухизма* и *евнухоидизма* лежит то, что патологический агент, повреждающий яичники непосредственно или посредственно, действует еще до достижения полового созревания. Последствия такого вредного воздействия обнаруживаются только спустя несколько лет.

Среди причин заболевания на первом месте надо ставить хирургическую кастрацию, в результате чего яичники прекращают функционировать. Такая операция производится в случае *двусторонних опухолей яичников*, раньше ее проводили еще и в случае *двустороннего туберкулеза яичников*. По поводу

туберкулеза в настоящее время почти никогда не приходится прибегать к хирургической кастрации. Двусторонние опухоли, или оофориты, осложняющие *паротиты* могут разрушать яичники. Встречаются случаи *врожденной гипоплазии* яичников, когда вместо функционирующей ткани яичники заполнены почти полностью соединительной тканью. Встречается еще *поликистозная дегенерация* яичников. Облучение яичника *рентгеновскими лучами* редко приводит к полному разрушению яичника: интерстициальные клетки сохраняются, и таким образом образуется заболевание, соответствующее неполной форме евнухизма. В связи с патологическими процессами, повреждающими аденогипофиз, мы ссылаемся на соответствующие главы данной книги.

В результате выпадения гонадальной функции запаздывает закрытие эпифизарных фуг, и поэтому дальше обычного продолжается рост тела в продольном направлении. Недостаток эстрогенов приводит к неполному развитию вторичных и придаточных половых органов.

Рано кастрированные почти не имеют никаких жалоб. Жалуются родители этих больных, которых беспокоит, что девочка не менструирует, грудные железы у нее не развиваются и волосы растут редко или не растут вовсе. Больные могут жаловаться на головные боли, утомляемость и нервность.

При *осмотре* бросается в глаза высокий рост больных, худощавость и особенно длинные конечности. Плечи угловатые (рис. 70). Нижняя половина тела длиннее верхней половины и расстояние растяжения рук больше, чем высота всего тела. Пальцы рук длинные («рука пианиста»). В результате меньшего содержания извести в костях у больных наблюдается сколиоз. Иногда наблюдается сплющивание позвонков (Харкстал, 1953).

Лицо бледное с желтоватым оттенком («алебастровое лицо»). Кожа тонкая, мягкая, иногда сухая на ощупь. Морщинки появляются преждевременно только в наружном углу глаз. Нередко наблюдаются родимые пятна.

Грудные железы развиты плохо, соски не пигментируются, большие и малые срамные губы остаются инфантильными. Придатки не пальпируются, матка маленькая и влагалище узкое. Волосы на лобке и в подмышечной впадине либо отсутствуют полностью, либо очень редкие. Волосы на голове густые и рано седеют. Рано отмечаются кариозные изменения зубов.

На *рентгеновских снимках* обнаруживается, что эпифизарные фуги остаются открытыми дольше обычного времени. Эпифизарные фуги закрываются очень поздно, в результате чего рост продолжается — хотя и в замедленном темпе — до 30 лет. Часто наблюдается остеопороз (Харкстал и сотр., 1939), отчасти в результате ослабления процессов образования костного матрикса, отчасти благодаря уменьшению отложения извести.

У нелеченных больных полностью отсутствует *либидо*. С точки зрения возврата либидо применение эстрогенов не является настолько эффективным, как применение тестостерона у мужчин. У больных отмечается первичная аменорея. При умеренных формах заболевания первые месячные могут появляться с запозданием (затяжное половое созревание).

Химический анализ крови и мочи не обнаруживает никаких характерных изменений. Концентрация фосфора сыворотки долго остается на высоком уровне («химический инфантилизм»).

Умеренно выраженная гипохромная анемия наблюдается часто. При гипогонадотропной форме заболевания обнаруживается понижение основного обмена.

Анализ содержания гормонов мочи предоставляет ценные данные не только с точки зрения диагноза, но и с точки зрения лечения. В случае первичного гипогонадизма усиливается выделение фолликулостимулирующего гормона (Гольдцвер и сотр., 1941; Цемке и сотр., 1941). Отсутствие усиленного выделения фолликулостимулирующего гормона говорит в пользу гипогонадотропизма (Уилкинс и сотр., 1944; Мольдауэр и сотр., 1958). Больные не выделяют эстрина. Эндометриальная биопсия и исследование влагалищного мазка тоже говорят о недостатке эстрогенов (атрофия слизистой оболочки матки).

Гинекологическое исследование (per rectum) может дать важные сведения относительно состояния половых органов. Иногда приходится делать пробную лапаротомию или перитонеоскопию.

Диагноз основывается на следующих данных. В случае первичной аменореи, если имеются евнухоидные пропорции тела, грудные железы плохо развиты, околососковый кружок имеет розовую окраску, срамные губы инфантильны, волосы на лобке и в подмышечной впадине отсутствуют полностью или очень редки, можно поставить диагноз гипогонадизма. Диагноз подтверждается, если обнаруживается открытое состояние эпифизарных фуг дольше нормального времени и в анамнезе имеются указания на хирургическое вмешательство, лечение облучением или же перенесение паротита.

Дифференциальная диагностика

Если уже поставлен диагноз гипогонадизма, то надо решать, о чем идет речь: о евнухоидизме, т. е. о гипогонадотропизме или о евнухизме, вернее о неполной его форме, т. е. о гипогонадизме периферического glandularного происхождения. Определение содержания гонадотропного гормона мочи и пробное применение эстрогенов дают нам ответ на этот вопрос. Если увеличивается содержание фолликулостимулирующего гормона мочи, то мы имеем дело с первичной овариальной гипофункцией. При отсутствии усиленного выделения фолликулостимулирующего гормона аменорея имеет, по всей вероятности, гипофизарное происхождение. Под влиянием эстрогенной терапии в обоих случаях может наступать кровотечение на почве недостатка эстрина. Если кровотечение не наступает, то надо думать о возможности постовариальной причины (ареактивность эндометрия) аменореи. Лечение гипофизарного гипогонадизма гонадотропными гормонами может вызвать увеличение придатков и матки, что может сопровождаться менструальным кровотечением (в результате влияния собственных гормонов яичника). В случае периферического glandularного типа заболевания такого эффекта не наблюдается.

Эта клиническая картина отличается от таковой при овариальном агенезе отсутствием низкого роста и врожденных аномалий.

От раннего полного гипопитуитаризма (гипофизарного нанизма, ранних форм болезни Симмондса) отличается отсутствием низкого роста и наличием евнухоидных пропорций тела. В случае гипопитуитаризма иногда обнаруживается опухоль турецкого седла или его области.

Гипофизарный гигантизм в начале своего развития может напоминать евнухизм. При гипофизарном гигантизме наблюдается очень быстрый темп роста, и почти всегда у этих больных обнаруживаются акромегалоидные черты. Турецкое седло расширяется в виде шара.

С точки зрения дифференциальной диагностики приходится считаться со всеми формами первичных аменоррей.

Опухоли яичника, не проявляющие эндокринной функции

Неэндокринные опухоли яичника делятся на доброкачественные и злокачественные. Опухоли обеих групп могут быть эпителиальными, неэпителиальными или смешанными опухолями.

Большинство доброкачественных эпителиальных опухолей яичника представляет собой серозные или псевдослизистые кисты различной гистологической структуры. В группе неэпителиальных доброкачественных опухолей встречаются фибромы, лейомиомы, рабдомиомы, гемангиомы, лимфангиомы, хондромы, остеомы, миксомы и липомы. В литературе имеется случай доброкачественной опухоли яичника, происходящей из нервной ткани.

Все эти опухоли могут подвергаться злокачественному перерождению. Злокачественные опухоли яичника чаще всего и начинаются по типу злокачественных.

Неэндокринные опухоли яичника причиняют местные и общие жалобы. На первом месте среди общих жалоб стоит исхудание больных не только в случае злокачественных опухолей, но и при фибромах и больших доброкачественных кистах. Во всех этих случаях рано или поздно развивается выраженная анемия. Больные жалуются на слабость. Благодаря высокому стоянию диафрагмы часто возникают жалобы на одышку.

Среди местных жалоб следует указать на боли в малом тазу (обычно на стороне опухоли). Боли часто отдают в живот, поясничную область или в спину. Часть болевых ощущений связана со сдавлением прилегающих органов.

В случае больших опухолей увеличивается живот. На брюшной стенке и нижних конечностях расширяются вены. Отмечаются отеки ног и нижних конечностей. Общественный подъем населения, профилактические, периодические исследования населения и современные способы диагностики объясняют тот факт, что в настоящее время уже не видно кахектичных больных с опухолью яичника, у которых голова и конечности как бы являются придатками огромного шаровидного живота.

Давление, оказанное опухолью на кишечник, может сопровождаться жалобами на запоры или картиной субилеуса, перемежающейся с поносами. Большие кисты, сдавливая желудок, могут вызывать рвоту. Сдавление мочевого пузыря и мочевыводящих путей может причинять частое и болезненное мочеиспускание на почве пиелитов и циститов. В таких случаях рано или поздно возникает альбуминурия с последующим ухудшением почечной функции.

Неэндокринные овариальные опухоли в постпубертатном возрасте редко могут причинять различные нарушения менструального цикла, отчасти на почве торможения работы яичника, отчасти в результате сдавления матки, труб и иногда влагалища. Иногда менструальный цикл может протекать нормально даже в случае больших двусторонних кист.

Диагноз основывается на повторных бимануальных исследованиях. На «нативных» рентгеновских снимках иногда можно обнаружить части, содержащие известь дермоидных опухолей (например, зубы, кости) или обнаруживается обызвествление медленно растущих доброкачественных опухолей. Перитонеальная пневмография или утеротубографическое исследование могут решить диагноз. В случае подозрения на злокачественную опухоль необходимо проводить пробную лапаротомию или лапароскопию.

Диагностика неэндокринных овариальных опухолей относится к задачам диагностирования заболеваний брюшной полости терапевтом.

Б) Заболевания, связанные с гиперфункцией до полового созревания

До наступления полового созревания могут образоваться опухоли яичника или церебропитуитарной части этой системы, приводящие к преждевременному половому созреванию. На основании клинической картины различаются две формы преждевременного полового созревания: 1. преждевременное половое созревание с женскими (изосексуальными) признаками

и 2. преждевременное половое созревание с мужскими (гетеросексуальными) признаками. Обе формы могут наблюдаться как при периферических, так и при церебропитуитарных формах заболевания. Гипоталамогенное преждевременное половое созревание является настоящим преждевременным половым созреванием с наличием женских признаков. Ранние формы болезни Кушинга в сопровождении признаков вирилизации могут привести к возникновению гипоталамогенного преждевременного полового созревания. Церебропитуитарные формы преждевременного полового созревания были изложены в главах о заболеваниях гипоталамуса и гипофиза.

Периферическое glandулярное преждевременное половое созревание с женскими признаками

Опухоль гранулезной клетки

В клинике одинаково встречаются и доброкачественные и злокачественные формы заболевания. Заболевание редко возникает до наступления пубертатного возраста; в этих случаях оно приводит к преждевременному половому созреванию. После пубертатного возраста заболевание сопровождается нерегулярностью менструального кровотечения; после климактерического периода наблюдается возобновление менструаций у женщины, уже прекратившей менструировать.

Опухоль, происходящая из гранулезных клеток фолликулов или — по мнению некоторых — из недифференцированной мезенхимы яичника, была впервые отмечена *Кальденом* (1895).

Опухоли гранулезной клетки составляют 2% всех опухолей яичника. Чаще встречаются среди опухолей яичника с эндокринной активностью. *Шнейдер* (1960) обнаружил опухоль гранулезной клетки в 31 случае из 61. Опухоль почти всегда является односторонней. Злокачественные формы встречаются очень редко, они могут быть двусторонними.

Размеры опухоли сильно варьируют: диаметр опухоли иногда равняется всего нескольким миллиметрам, иногда почти целиком заполняет брюшную полость. Чаще всего наблюдается опухоль величиной с яблоко. Поверхность опухоли может быть гладкой или дольчатой. Ее консистенция может быть мягкой или плотной, цвет опухоли является коричнево-серым с красноватым оттенком. Доброкачественные опухоли окружены капсулой. В больших опухолях можно обнаружить одну или несколько кистозных областей.

При гистологическом исследовании можно обнаружить несколько вариантов расположения гранулезных (гранулезноподобных) клеток: 1. Лучеобразно, с участками кистозных просветлений между ними. Такая группировка клеток напоминает примитивные фолликулы (фолликулоидный тип). 2. Клетки образуют столбы, разделенные друг от друга соединительной тканью (псевдоаденоматозный или цилиндроматозный тип). 3. Наблюдается конгломерат веретенообразных клеток в беспорядочном расположении (саркоматозный тип). В 25% случаев обнаруживается лютеинизация клеток. Лютеинизация большей частью отражает только морфологическое изменение без изменения деятельности клеток.

Опухоль вырабатывает эстрогены, в результате чего со стороны эндометрия обнаруживаются признаки гиперплазии. Опухоли в детском возрасте в трех случаях вырабатывали эффективный эстроген, который, однако, не под-

давался измерению обычными химическими способами (Брук и сотр., 1960). То обстоятельство, что иногда отмечаются секреторные изменения со стороны слизистой оболочки матки, говорит о том, что в части случаев произошла настоящая лютеинизация клеток (Новак, 1934).

В опухолях гранулезной клетки нередко обнаруживаются тека-клетки соединительнотканного происхождения. По нашему нынешнему состоянию знаний, эстрогены вырабатываются тека-клетками, поэтому вполне понятно, что опухоли, состоящие только из гранулезных клеток, являются в большинстве случаев инактивными. Ввиду того, что опухоли гранулезной клетки, как правило, содержат в себе тека-клетки, больные обычно выделяют эстрогены в умеренно усиленной степени. Увеличение количества эстрогенов, видимому в результате постоянной секреции, достаточно для образования признаков гиперэстринизма как клинически, так и при исследовании биоптического материала. Характерно, что выделение эстрина не проявляет циклических колебаний.

Опухоль гранулезной клетки у молодых девушек приводит к развитию преждевременного полового созревания женского типа. Диагноз можно поставить на основании преждевременного развития грудных желез, выделения молозива, на основании осмотра волос на лобке и в подмышечной впадине, увеличения матки и наступления ранних, чаще всего ановуляторных менструаций. Менструации часто сопровождаются спастическими болями.

Пальпация не всегда обнаруживает наличие опухоли, хотя очень важно диагностировать опухоль тогда, когда она является еще доброкачественной. С этой точки зрения в случае необходимости рекомендуется проводить пробную лапаротомию. Постановка диагноза облегчается тем, что опухоль гранулезной клетки, если она возникла до пубертатного возраста или после менопаузы, сопровождается такими характерными симптомами (преждевременное половое созревание, возврат молодости), что наблюдая их, мы обязаны думать о подобной возможности.

Не таким простым является диагноз опухоли гранулезной клетки, если она начинается в период после достижения половой зрелости. В этих случаях единственным признаком заболевания может быть дисфункциональное кровотечение, которое, как известно, может иметь целый ряд причин для своего возникновения. Периоды аменореи чередуются с нерегулярными кровотечениями, при которых выделяется обильное количество крошковатой крови. Часто наблюдаются бели. Временами может наступать овуляция, но в результате перевеса эстрогенов все чаще встречаются ановуляторные менструации. При эндометриальной биопсии обнаруживается гиперплазия. Боли в животе и обнаружение опухоли при пальпации, совместно с вышеперечисленными симптомами, дают основания думать о возможности опухоли гранулезной клетки.

Опухоль гранулезной клетки после менопаузы вызывает кажущийся возврат молодости у больной. Менструации могут возобновляться в регулярной форме (чаще всего наблюдается полименорея), грудные железы снова развиваются, уплотняются и иногда отделяют молозиво. Возвращается половой интерес и исчезают приливы. Часто наблюдаются бели. Иногда опухоль обнаруживается при пальпации; матка увеличивается. Подтверждает диагноз опухоли гранулезной клетки, если ко всему этому у больной еще начинает увеличиваться «тихая» фибромиома. Биоптическое исследование эндометрия обнаруживает glandулярнокистозную или простую гиперплазию.

Канцерогенное влияние эстрогенов у людей еще не подтвердилось. Тот факт, что в 20% опухолей гранулезной клетки после климакса обнаруживается рак матки, доказывает взаимосвязь эстрогенов и канцероматоза.

С точки зрения дифференциальной диагностики должны приниматься во внимание следующие заболевания. 1. Мелко-кистозная дегенерация яичников (синдром Штейн—Левенталя), которая нередко сопровождается умеренной вирилизацией. Диагноз основывается только на данных пробной лапаротомии или перитонеоскопии. 2. Ретенционные кисты яичника. Отличается только на основании данных перитонеоскопии. 3. Если внематочная беременность возникает с картиной острого живота, то может причинять дифференциально-диагностические трудности. Надо помнить, что только разрыв трубы сопровождается симптомами «аларма», внематочная беременность сама по себе еще не сопровождается такими симптомами. В постановке диагноза помогает нам проба Ашгейм—Цондека. 4. Дифференциальная диагностика в отношении карциномы матки имеет только академическое значение, ибо в обоих случаях единственным лечебным мероприятием является оперативное вмешательство.

Хорионэпителиома

(Хорионкарцинома; синтициома; злокачественная хорионэпителиома)

Опухоль встречается чрезвычайно редко. Она состоит из плацентарной ткани и продуцирует хорионгонадотропины и, по всей вероятности, вторично, эстрогены и прогестерон.

Первое описание заболевания было дано Кауфманном (1909).

Может наблюдаться и до пубертатного периода. Возраст больных, по данным литературы, колеблется от 6 до 60 лет (Пик, 1904; Оливер и сотр., 1948).

Опухоль происходит либо из эктопической (овариальной) беременности, либо из хорионэпителиомы матки после нормальной беременности. На основании изучения гистологической картины можно предполагать, в части случаев, что речь идет о первичной овариальной карциноме, клетки которой буйно разрастаются трофобластообразно. В этих случаях не исключена возможность, что клетки начального развития происходят от эмбриональных остатков.

Темно-красного цвета губчатая опухоль располагается, в большей части случаев, только на одной стороне. Быстро увеличивается до размеров человеческой головы. За быстрым темпом роста не успевает кровоснабжение, в результате чего в ней рано отмечаются некротические участки. Опухоль быстро разрушает окружающие образования и образует распространенные метастазы. Метастазы наблюдаются главным образом во влагалище и легких. Очень интересно, что может наступать спонтанное выздоровление. На гистологическом срезе обнаруживаются синтициальные клетки и клетки типа Лангханса с обильным содержанием гликогена. Опухоль почти не содержит соединительной ткани. Яичник противоположной стороны может быть заполнен множеством кист желтого тела.

Жалобы больных. Жалобы больных связаны в первую очередь с метастазами опухоли. Сдавливание окружающих образований может рано вызывать болевые ощущения. Часто больные жалуются на спастические менструации.

Если опухоль образуется до пубертатного возраста, может возникнуть преждевременное половое созревание, обычно в сопровождении периодических менструаций. Грудные железы и вторичные половые признаки развиваются рано (Черне и сотр., 1939; Гейст и сотр., 1943). Если опухоль возникает у взрослых, то это обычно сопровождается беспорядочными и часто спастическими менструациями. Грудные железы упруги и нередко отделяют молозиво. Опухоль прощупывается в брюшной полости. Бросается в глаза гиперемия вульвы.

Характерной особенностью хорионэпителиомы является продукция больших количеств хорионгонадотропина. Титр хорионгонадотропина в 100 миллилитрах крови колеблется от 100 до 100 000 М. Е. Суточное выделение равняется в среднем 1000—5 000 000 М. Е. Соответственно этому реакции на беременность являются положительными.

У больных нередко отмечается тяжелая анемия.

Данные эндометриальной биопсии не содержат характерных признаков.

Диагноз основывается на положительных реакциях беременности в случае преждевременного полового созревания или в случае жалоб на расстройство менструального цикла у взрослых женщин. Конечно, эти данные еще не решают диагноза, т. к. одновременно можно иметь беременность и пузырный занос.

Дифференциальная диагностика принимает во внимание следующие факты. Хорионэпителиома может образоваться после беременности, аборта или пузырного заноса. По прекращении реакции беременности становятся отрицательными. Если реакции и впредь остаются положительными, это говорит в пользу либо хорионэпителиомы, либо о наличии частицы плаценты или заноса. Они вполне достаточны для того, чтобы реакции остались положительными, но количество выделенного хорионгонадотропина гораздо меньше, чем при хорионэпителиоме. Поэтому во всех подозрительных случаях необходимо повторно исследовать гормональный титр. Повышение титра требует хирургического вмешательства.

Положительная реакция Ашгейм—Цондека в спинномозговой жидкости решает диагноз. Отрицательная реакция ни о чем не говорит.

Обнаружение метастазов (в легких) подтверждает диагноз.

ПЕРИФЕРИЧЕСКОЕ ГЛАНДУЛЯРНОЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЕ ПОЛОВОЕ СОЗРЕВАНИЕ С МУЖСКИМИ ПРИЗНАКАМИ

Арренобластома

(Аденома овариальной сети; тубулярная аденома; андрейбластома;
adenoma ovotestis)

В основе заболевания лежит опухоль яичника. Опухоль в силу усиленной продукции андрогенов вызывает сперва дефеминизацию, потом вирилизацию больных.

Первое описание заболевания дано Пиком (1905).

В литературе имеется один случай заболевания у грудного ребенка, у которого опухоль вызвала преждевременное половое созревание с мужскими признаками. Заболевание чаще всего встречается у женщин во время половой полноценности.

Опухоль образуется из недифференцированных эпителиальных клеток гомологичной яичкам овариальной сети, расположенной в хилусе яичника (Мейер, 1931; Новак и сотр., 1933; Дугаль, 1936; Канело и сотр., 1939; Зелле, 1948). Некоторые считают, что опухоль происходит из тератомы, другие считают, что опухоль представляет собой adenoma ovotestis.

Опухоль располагается обычно на левой стороне, величиной с лесной орех или яблоко — реже больше, имеет дольчатое строение, серо-желтый цвет, плотную или кистозную консистенцию. Большей частью опухоль является умеренно злокачественной.

По гистологической картине можно различать несколько типов опухоли. Наиболее дифференцированным и вместе с тем активным в эндокринном отношении типом является тубулярная аденома, структура которой напоминает строение отводящих семя трубок. В соединительнотканной части этих опухолей можно обнаружить липоидосодержащие клетки, напоминающие клетки Лейдига. Если имеется численное превосходство этих клеток в опухоли, то мы говорим о наличии в яичнике опухоли клеток Лейдига (Вог и сотр., 1949). Опухоли плотной консистенции напоминают саркому. В этих опухолях тоже обнаруживаются клетки, расположенные столбами. Яичник противоположной стороны обычно подвергается атрофическим изменениям.

Жалобы больных. Первые жалобы больных связаны с понижением либидо, и только позже присоединяются жалобы по поводу гирсутизма, чувства неполноценности и депрессии.

Симптомы заболевания разворачиваются в следующем порядке: сперва наступает дефеминизация и только после этого вирилизация. Аменорея возникает внезапно. Одновременно с этим наблюдается атрофия грудных желез, исчезает характерная для женщин подкожная жировая подушка, и угасает половой интерес больных. Скоро появляются признаки усиливающегося гирсутизма. На коже тела появляются акне. Лобок приобретает мужской характер. Облысение происходит по мужскому типу. Голос становится глубоким, адамово яблоко более сильно выдается вперед. Клитор иногда так сильно увеличивается, что напоминает половой член.

В моче увеличивается содержание 17-кетостероидов. Понижается выделение фолликулостимулирующего гормона и эстрогенов.

Диагноз основывается на наличии признаков дефеминизации и вирилизации, далее, на данных пальпации (ощупывание опухоли) и, в конечном итоге, на данных пробной лапаротомии. Если при лапаротомии не удастся обнаружить макроскопической опухоли, то необходимо взять биоптический материал из обоих яичников.

Дифференциальная диагностика. Нет смысла проводить дифференциальную диагностику в отношении других вирилизующих опухолей яичника. Точный диагноз основывается на данных гистологического исследования.

Важно уметь дифференцировать заболевание от адреногенитального синдрома и болезни Кушинга. При адреногенитальном синдроме нет опухоли яичника, но обнаруживается увеличение коры надпочечников. В отдельных случаях гиперфункция коры надпочечников может причинять кистозное перерождение яичника в результате преобладания андрогенов. Надо придерживаться того правила, что в сомнительных случаях лучше сперва сделать эксплорацию яичника; это сопряжено с меньшим риском для больной. На трудности дифференциальной диагностики заболеваний, сопровождающихся вирилизацией, мы уже указывали в связи с изложением кортико-

генитального синдрома. Такие симптомы, как гирсутизм, не сильно выраженный при арренобластоме, или «выделение кетостероидов меньше, чем при гиперкортикализме», далее, «увеличение клитора в меньшей степени, чем в случае кортикогенитального синдрома», конечно, не удовлетворяют нас. Определение увеличения количества бета-кетостероидов, с одной стороны, производится не всеми, а с другой стороны, не является неопровержимым доказательством для диагноза. Наш собственный опыт учит нас, что в случае вирилизации прежде всего надо обратиться к хирургу по поводу пробной лапаротомии.

Овомаскулинома

*(Маскулиноовобластома; надпочечниковая карцинома яичника;
надпочечникообразная опухоль яичника)*

Овомаскулинома относится к числу редко встречающихся опухолей яичника. В литературе до сих пор имеется меньше 20 случаев данного заболевания. Оно встречается в возрасте от 3 до 65 лет (Грин и сотр., 1944; Кеплер и сотр., 1944; Даглес, 1947; Педерсен, 1947; Уинсауэр и сотр., 1949; Гадд и сотр., 1960).

Опухоль обычно небольшого размера и оранжевого цвета. При гистологическом исследовании отличаются большие полигональные клетки, расположенные псевдоальвеоларно или трабекулярно и содержащие в себе липиды и гликоген. Вопрос о происхождении опухоли еще не решен. По-видимому, опухоль образуется из элементов аберрированной в яичники коры надпочечников. Такое предположение подтверждается тем, что клетки опухоли дают характерную для ткани надпочечника окраску ронсеау-фуксином (Кеплер и сотр., 1944). По мнению других авторов, опухоль происходит из желтого тела. То обстоятельство, что эти опухоли продуцируют не только 17-кетостероиды андрогенного действия, но и другие кортикоиды и главным образом 11-оксистероиды, говорит в пользу надпочечникового происхождения этих опухолей. Продукция 11-оксистероидов может быть причиной возникновения клинической картины, сходной с симптоматикой синдрома Кушинга.

Овомаскулинома у детей приводит к преждевременному половому созреванию с мужскими признаками. Эти дети в начале заболевания ростом выше своих сверстников и обладают развитой мускулатурой (женоподобные геркулесовы дети). Лобок у них развит хорошо, в противоположность грудным железам, которые остаются неразвитыми. Тело покрыто волосами.

Опухоль у взрослых сопровождается клинической картиной, сильно напоминающей синдром Кушинга. Лицо круглое, багрово-красное, наблюдается опоясывающее ожирение, видны широкие пурпурно-красные полосы кожи. Остеопороза нет. Клитор гипертрофируется. Обнаруживается гирсутизм. Больные жалуются на аменоррею. Кровяное давление повышается. Повышается уровень сахара крови соответственно увеличению содержания глюкокортикоидов. В моче иногда обнаруживается сахар (Сафир и сотр., 1936). Нередко у этих больных можно наблюдать полицитемию. Усиливается выделение 17-кетостероидов и 11-оксистероидов.

Диагноз можно поставить на основании клинической картины, во всем напоминающей синдром Кушинга и выявления опухоли яичника. Обнару-

жение опухоли вместе с тем является дифференциально-диагностическим симптомом в отношении синдрома Кушинга или кортикогенитального синдрома.

Формы, напоминающие синдром Кушинга, легко дифференцируются от арренобластомы. Формы, напоминающие кортикогенитальный синдром, отличаются только по данным гистологического исследования.

Лютеома

(Лютеиноклеточная опухоль; «феминизирующая» лютеома;
folliculome lipoïdique)

Встречается в возрасте от 15 до 74 лет.

На основании данных литературы трудно получить ясное представление относительно патологии, гормонального и клинического поведения данной опухоли.

Вероятно, опухоль образуется путем лютеинизации опухолей гранулезной клетки или тека-клеток. Опухолевые клетки продуцируют эстроген и прогестерон, в результате чего наблюдаются секреторные и прецидуальные изменения со стороны слизистой оболочки матки. Усиленная продукция андрогенов и кетостероидов сопровождается вирилизацией различной степени выраженности (Сафир и сотр., 1936). «Феминизация» имеется только в названии заболевания, но полностью отсутствует в клинической картине.

В результате всех этих изменений у девочек возникает преждевременное половое созревание с мужскими признаками и повышенным половым интересом.

Вирилизация у взрослых сопровождается депрессией, раздражимостью. На коже появляются акне. Наблюдается облысение по мужскому типу совместно с гирсутизмом. Аменорея чередуется с метроррагией, и понижается половой интерес. Гипертрофируют грудные железы. В части случаев можно пальпировать опухоль яичника. Матка увеличивается.

Диагноз лютеомы основывается на данных микроскопического исследования.

При дифференциальной диагностике надо иметь в виду заболевания, сопровождающиеся вирилизацией (болезнь Кушинга, синдром Кушинга, арренобластома, рак вилочковой железы).

Дисгерминома

(Семинома; эмбриональная карцинома; зародышевоклеточная бластома)

Дисгерминома образуется из эмбриональных клеток. Дисгерминома, подобно семиноме яичка, является злокачественной опухолью, вызывающей в части случаев женский псевдогермафродитизм, в других случаях ложное преждевременное половое созревание с мужскими признаками.

Чаще всего встречается в возрасте 20—30 лет, но в литературе имеется сообщение о наличии опухоли у четырехлетнего ребенка. Дисгерминома встречается в 1—2% всех случаев овариальных опухолей.

Опухоль чаще всего является двухсторонней. Поверхность опухоли обычно гладкая, цвет — желтовато-серый или красновато-коричневый. Консистен-

ция опухоли обычно умеренно плотная, упругая. Диаметр опухоли в несколько сантиметров. Она рано образует метастазы в малом тазу, печени и костях. На разрезе видны участки кровоизлияния, некротические очаги и кисты. Под микроскопом видны большие, полигональные, с бледной цитоплазмой и темными ядрами клетки. Часто видны атипичные митозы. Клетки располагаются псевдоальвеолярно или лучеобразно. В опухоли содержится ничтожное количество соединительной ткани (Новак, 1948).

Жалобы больных связаны главным образом с расстройством менструального цикла. Гирсутизм вызывает у больных серьезные жалобы.

У молодых больных обнаруживается либо псевдогермафродитизм, либо преждевременное половое созревание (Лонг и сотр., 1941; Хайн, 1949). Редко наблюдается выраженный гипертрихоз. Большие срамные губы развиты нормально или остаются инфантильными, клитор увеличивается, напоминая половой член. Матка подвергается атрофии. У больных отмечается первичная аменорея.

Если опухоль развивается в период уже достигнутой половой зрелости, то она вызывает сперва расстройства менструального цикла, после чего менструации постепенно прекращаются. Часто отмечается стерильность этих больных, но в литературе фигурируют случаи с беременностью больных (Лорбер и сотр., 1940; Балл и сотр., 1948). В этом возрасте у больных гирсутизм обычно выражен сильнее, клитор большой и голос больных становится низким.

Опухоль вырабатывает андрогены и соответственно этому усиливается выделение 17-кетостероидов (Фрейзер и сотр., 1941; Хайн, 1949). Некоторые считают, что гиперпродукция андрогенов, понижая работу яичника, приводит к усиленному выделению фолликулостимулирующего гормона. Противоречит такому предположению то, что в части случаев в самой опухоли содержится большое количество пролана-А (Уаллис, 1933; Клейне, 1934; Поттер, 1946; Бер, 1949). В некоторых случаях реакции на беременность могут быть положительными (Рикард и сотр., 1937; Бер, 1949).

Диагноз можно поставить только на основании данных операции и гистологического исследования. Достаточно знать, что у больной имеется опухоль яичника с подозрением на злокачественность.

II. РАССТРОЙСТВА ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ ПОЛОВОГО СОЗРЕВАНИЯ

А) Расстройства менструации

а) Первичные аменореи

О первичной аменорее мы говорим в том случае, если больная не менструирует несмотря на то, что время менструации уже наступило. На нашей широте о первичной аменорее можно говорить только после достижения 18—20 лет. Надо знать, что первичная аменорея наблюдается нами только по истечении времени ожидаемого пубертата.

Различаются 3 группы первичных аменорей: α) гипофункциональные, β) гиперфункциональные, γ) постовариальные.

α) Гипофункциональные первичные аменорреи

1. Гипофункция яичника может сопровождаться первичной аменореей, которая является овариальной или периферически-гландулярной формой первичных аменоррей.

Бывают семьи, где часто менструации начинаются с опозданием. За наследственный характер запаздывающей менструации говорит то обстоятельство, что и у мальчиков в этих семьях наблюдается затяжное половое созревание.

Овариальный агенез, как мы уже видели, приводит к первичной аменорее. Известны случаи образования яичников, оставшихся гипоплазированными. Эти яичники обычно имеют длинную колбасовидную форму, и на гистологическом исследовании в них обнаруживаются только примордиальные фолликулы.

Кастрация, произведенная до полового созревания, или разрушение яичников по любой причине (рентгеновское облучение, неэндокринные опухоли яичника, туберкулез, паротиты), т. е. предпубертатный евнухизм и стертые его формы сопровождаются первичной аменореей.

В части случаев есть основание предполагать, что плохо развитые яичники не в состоянии реагировать на воздействие гонадотропных гормонов.

Первичные аменорреи на почве гипофункции яичника сопровождаются еще отсутствием вторичных половых признаков. Кроме этого отмечаются «евнухоидные» пропорции тела, даже и при низком, как в синдроме Тёрнера, росте больных. Грудные железы, большие и малые срамные губы плохо развиты. Волосы на лобке и в подмышечной впадине или отсутствуют полностью или очень редки.

Под влиянием больших доз эстрина и потом прогестерона менструации могут наступать через 4 дня после прекращения инъекций. Наступление спонтанных менструаций впоследствии встречается однако редко в этих случаях. Менструации, спровоцированные эстрогенами и прогестероном, являются ановуляторными и не создают возможности зачатия.

2. Гипофункция церебропитуитарной части гонадотропной-гонадальной системы тоже причиняет первичные аменорреи. Развитие опухолей мозга в детском возрасте, внутренняя гидроцефалия почти всегда сопровождаются наличием первичной аменорреи. Болезнь Симмондса в детском возрасте тоже сопровождается аменореей. Ранняя и частичная гипофункция передней доли гипофиза является основой возникновения гипогонадотропного евнухоидизма вне зависимости от того, где лежит причина гипофункции: в самом аденогипофизе или в надгипофизарных участках головного мозга. Это заболевание, по данным физикального исследования, почти ничем не отличается от овариального евнухизма или от его неполных форм. Разница между двумя заболеваниями имеется в выделении с мочой фолликулостимулирующего гормона. Разграничение этих двух заболеваний важно как с клинической, так и с прогностической точки зрения, т. к. прогноз у гипогонадотропных первичных аменоррей значительно лучше и первые месячные все-таки опаздывают, но могут появиться и спонтанно (затяжной пубертат).

3. Гипофункция яичника и первичные аменорреи могут возникнуть и по экстраовариальным причинам. Врожденная микседема и инфантильная форма микседемы почти всегда сопровождаются наличием аменорреи и слабым развитием вторичных половых признаков.

β) Гиперфункциональные первичные аменореи

Нормальные менструации требуют точной гармонии трех гонадотропных гормонов. Если секреция гонадотропных гормонов изменяется в любую сторону, то менструации прекращаются или, если эти изменения возникли еще до достижения половой зрелости, совсем не начинаются. Ювенильная форма болезни Кушинга приводит, в результате базофильной гиперфункции, к усилению секреции фолликулостимулирующего гормона, что сопровождается задержкой менструального цикла в пролиферативной стадии. В результате этого возникает первичная аменорея. Не так легко объяснить возникновение аменореи при гигантизме. Эозинофильная гиперфункция путем торможения базофильной функции приводит к уменьшению секреции фолликулостимулирующего гормона. В этом случае мы имеем дело с гипогонадотропной аменореей. В свете современного представления можно дать другое объяснение: мы знаем, что эозинофильные клетки вырабатывают лютеинизирующий гормон, и можно себе представить, что аменорея наступает в результате лютеинизации незрелых фолликулов. В этом случае речь идет о настоящей гиперфункциональной первичной аменорее.

Гиперфункция коры надпочечников тоже сопровождается аменореей, что с точки зрения гонадотропной-гонадальной системы является гиперфункциональным состоянием, т. к. преобладание андрогенов подавляет действие гонад по типу предпубертатной кастрации и ведет к гипергонадотропизму с вышеуказанными последствиями. Если женский псевдогермафродитизм и преждевременное половое созревание надпочечникового или другого происхождения сопровождается признаками вирилизации, всегда будет налицо первичная аменорея.

γ) Постовариальные первичные аменореи

В этих случаях мы имеем дело с нормально функционирующей гонадотропной-гонадальной системой, что подтверждается хотя бы нормальным развитием вторичных половых признаков. Первые месячные не возникают либо потому, что нет матки, либо потому, что матка имеется, но она не сообщается с внешней средой или не реагирует на воздействие эстрогенов и прогестерона.

Если аменорея имеется в результате отсутствия матки, заращения шейки матки или влагалища, то взрослые женщины часто отмечают определенные циклические изменения, связанные с овуляцией или протрагированием гиперэстринизма (боли в животе, набухание грудных желез, нервозность). Диагноз нельзя поставить без помощи гинеколога.

В случае первичных аменорей, связанных с ареактивностью периферии (матки), содержание эстрогенов и прогестерона крови и мочи колеблется у здоровой женщины соответственно циклическим изменениям; измерение базальной температуры обнаруживает, что у этих больных имеется нормальная овуляция и они только не менструируют. Матка обычно плохо развита, и даже большие дозы эстрогенов не могут стимулировать ее дальнейшее развитие. Имеются даже такие случаи, когда циклические изменения наблюдаются и со стороны эндометрия и менструальное кровотечение все же не наступает.

б) Вторичные аменореи

Термин вторичной аменореи означает, что речь идет о таких случаях аменореи, когда женщина, достигшая половой зрелости, после определенного времени нормальных менструаций вдруг прекращает менструировать.

С точки зрения патомеханизма различаются 5 групп вторичной аменореи: α) афункциональные, β) гипофункциональные, γ) гиперфункциональные, δ) постовариальные вторичные аменореи и ϵ) временные, физиологические аменореи.

α) Афункциональные вторичные аменореи

Кастрация после пубертата вызывает возникновение афункциональной вторичной аменореи. Хирургическое вмешательство всегда больше нарушает гормональное равновесие, чем повреждения от рентгеновского облучения или лучей радия, или же воспалительного процесса в яичнике. О настоящей афункции можно говорить лишь в случае хирургического удаления, в других случаях следовало бы говорить о гипофункциональных аменореях.

Чем ближе во времени к появлению первых месячных производится постпубертатная кастрация, тем более глубокие изменения возникают в организме; чем ближе будет производиться кастрация к менопаузе, тем менее выраженные изменения будут за ней следовать. И пропорции тела могут измениться в случае постпубертатной кастрации, если вмешательство произведено еще до закрытия эпифизарных фуг. После этого кастрация оказывает влияние только на мягкие части. В результате этого возникают признаки дефеминизации: атрофируются грудные железы, кожа становится дряблой, атрофируются срамные губы и уменьшаются размеры матки. Изменения веса тела зависят от конституциональных семейных факторов. Признаки дефеминизации сопровождаются симптомами умеренной вирилизации: вырастают редкие усы и борода, возникает умеренный гирсутизм и наступают интенсивные вазомоторные нарушения. Половой интерес сохраняется; иногда извращается в направлении гомосексуализма. Картина в основном соответствует раннему климаксу, но субъективные жалобы выражены гораздо сильнее (нервное напряжение, приливы).

Резко увеличивается количество фолликулостимулирующего гормона мочи. Выделение эстрогенов и прегнандиола понижается или полностью прекращается.

β) Вторичные аменореи с гипофункцией

Следуя принципам нашей классификации, можно различать четыре формы гипофункциональных вторичных аменорей: 1. овариальная, или периферически-гландулярная, 2. церебропитуитарная, 3. экстраовариальная по эндокринной причине и 4. экстраовариальная по неэндокринной причине.

Причиной вторичных аменорей гипофункционального характера является понижение секреции эстрина или прогестерона или понижение секреции обоих гормонов яичника. В случае вторичной аменореи, помимо определения гипофункции, надо всегда стараться установить связь ее с гипостринизмом или гипопрогестеронизмом.

Гипофункция яичника может возникнуть по органическим или функциональным причинам. Тщательное гинекологическое исследование должно выявить аднексит, если таковой имеется. Воспаление придатков может осложняться участием в воспалительном процессе яичника, и известно, что воспаление может затруднять разрыв фолликулов по механической причине. Перенесенный оофорит (паротит) может причинять гипоестринизм или гипопрогестеронизм в результате уменьшения функционирующей паренхимы яичника.

Гипоестринизм, в сущности говоря, всегда сопровождается понижением выработки прогестерона или недостатком прогестерона. Жалобы больных напоминают жалобы при раннем климаксе. Если гипоестринизм возникает на почве расстройства функции яичника, то всегда обнаруживается усиленное выделение фолликулостимулирующего гормона с мочой. В моче или не содержатся эстрогены или они имеются в небольшом количестве. В моче отсутствует прегнандиол. На эндометриальной биопсии обнаруживаются признаки умеренной пролиферации, позже — гипоплазия слизистой оболочки. Исследование влагалищного мазка указывает на слабое эстрогенное влияние. Ввиду того, что причина гипоплазии слизистой оболочки матки может находиться в самом эндометрии, всегда рекомендуется проводить пробное лечебное применение эстрогенов. Если под влиянием больших доз эстрогена или после прекращения дачи его в результате недостатка эстрина возникает кровотечение, то причина аменореи находится вне эндометрия, в яичнике, или аменорея связана с супраовариальными или экстраовариальными причинами. Усиленное выделение пролана говорит в пользу овариального происхождения аменореи.

При *гиперпрогестеронизме* надо думать, что эстрин тоже продуцируется до некоторой степени, хотя не исключена возможность образования желтого тела из не лопнувших фолликулов. Диагноз гиперпрогестеронизма основывается на повторных исследованиях. В моче имеется пониженное содержание эстрина, но прегнандиол не обнаруживается даже при повторных исследованиях мочи в течение двух месяцев. Выскабливание полости слизистой оболочки при гистологическом исследовании обнаруживает признаки пролиферации эндометрия. Проллиферация обычно умеренная, но продолжительная. В любой период цикла мы получаем одну и ту же картину при гистологическом исследовании, ибо пониженное количество прогестерона не может стимулировать возникновение секреторных изменений слизистой оболочки матки. При исследовании влагалищного мазка соответственно этому обнаруживается ослабленное эстрогенное влияние.

Когда мы говорим об особом гипоестринизме или гипопрогестеронизме, надо учитывать, что эстрин для проявления своего эффекта не требует наличия прогестерона, в то время как для возникновения прогестеронового эффекта необходимо участие определенного количества эстрина. Секреторная стадия является результатом состояния динамического равновесия эстрина-прогестерона. Много эстрина означает — даже в случае нормального количества прогестерона в абсолютных цифрах — относительный недостаток прогестерона, о чем свидетельствуют данные эндометриальной биопсии и цитологического исследования влагалищного мазка. Протрагированная секреция эстрина равнозначна увеличению его количества. Такое явление наблюдается в случае персистирующих фолликулов, когда продолжительное — но не увеличенное в абсолютных количествах — отделение эстрина

задерживает секреторное превращение слизистой оболочки, находящейся в пролиферативной стадии. При оценке данных эндометриальной биопсии или данных гистологического исследования влагалищного мазка необходимо точно знать, в какой период цикла был взят материал для исследования. В случае аменорреи существует правило: «однократное исследование — не исследование».

Понижение функции яичника может иметь *церебропитуитарную* причину. Если у больной вторичной аменорреей обнаружили гипозестринизм или гиперпрогестеронизм, то при помощи определения содержания фолликулостимулирующего гормона мочи можно решить, не связана ли аменоррея первичным образом с гипогонадотропизмом.

И здесь очень важно знать, в какой период цикла была взята моча для исследования. В первые дни цикла выделение фолликулостимулирующего гормона ничтожно или он вовсе не выделяется. Говорить о гипогонадотропизме можно лишь в том случае, если выделение фолликулостимулирующего гормона понижается и на время овуляции; в случае же аменорреи — только тогда, когда при повторных исследованиях мочи не обнаруживается фолликулостимулирующего гормона.

В основе церебропитуитарной вторичной аменорреи могут лежать и психические причины. Достаточно помнить, что в войне, во время бомбардировок значительная часть женщин прекратила менструировать. Аменоррея возникала у женщин в концентрационных лагерях. При этом, конечно, играли роль целый ряд факторов, но на значение психического фактора указывает то обстоятельство, что многие депортированные прекратили менструировать в момент посадки в вагоны, т. е. до того, как они голодали. При возвращении домой они снова начали менструировать обычно уже в поездах, т. е. при далеко неудовлетворительном еще состоянии упитанности. Страх беременности или же, наоборот, желание быть беременной могут привести к гипогонадотропному гипогонадизму. Вторичные аменорреи могут возникать вообще после тяжелых психических травм или физических перенапряжений. Механизм возникновения аменорреи в этих случаях, по-видимому, связан, с одной стороны, с гипоталамусом-аденогипофизом, с другой стороны, идет через симпатическую нервную систему и яичники.

Первым симптомом опухолей гипоталамуса может быть аменоррея.

На деятельность гипофиза оказывает воздействие не только центральная нервная система (кора головного мозга, гипоталамус). Неэндокринные опухоли, разрушающие функционирующую субстанцию гипофиза, и все процессы, в конечном итоге приводящие к возникновению болезни Симмондса, могут причинять понижение секреции гонадотропного гормона (хромобная аденома, краниофарингеома).

Те эндокринные заболевания, которые тормозят работу яичника отчасти посредством воздействия на гипоталамус-аденогипофиз, отчасти непосредственно, могут причинять вторичную аменоррею. Таким образом, гиперфункциональные или гипофункциональные заболевания щитовидной железы, недостаточность коры надпочечников и сахарный диабет могут сопровождаться наличием экстраовариальной вторичной аменорреи.

Женский цикл является наиболее чувствительным индикатором вредных влияний, действующих на организм. Поэтому целый ряд экстраовариальных неэндокринных заболеваний может вызвать вторичные аменорреи. Острые инфекционные болезни представляют собой кратковременно дей-

ствующие, но сильные вредные агенты и обычно вызывают временное прекращение цикла. Рано сопровождаются аменореей такие хронические заболевания, как тяжелый туберкулез, кахектизирующие заболевания, авитаминозы, хронический гломерулонефрит и заболевания органов кроветворения. Местные заболевания эндометрия, как, например, гнойный или туберкулезный эндометрит, причиняют экстраовариальные вторичные аменореи неэндокринного происхождения.

γ) Вторичные аменореи с гиперфункцией

Нормальный менструальный цикл требует координированности действия трех гонадотропных гормонов, двух овариальных гормонов и реактивности эндометрия. В отношении гонадотропов-гонад помимо точных количественных соотношений очень важно, чтобы секреция гормонов во времени соответствовала потребностям. Не только понижение, но и усиление секреции гормонов может стать причиной возникновения аменореи. Если секреция какого-то гормона продолжается дольше надлежащего времени, то это равнозначно гиперпродукции этого гормона.

Среди гипергормональных или гиперфункциональных аменорей различаются овариальные, церебропитуитарные и постовариальные, далее, физиологические, временные аменореи.

Оба «эндокринных органа» яичника могут гиперфункционировать, в результате чего возникает гиперэстринизм или гиперпрогестеронизм. Оба состояния сопровождаются различными формами расстройств менструального цикла, в первую очередь — аменореей.

1. Формы вторичной аменореи, связанные с гиперфункцией яичника

а) Гиперэстринизм. Если в результате утолщения капсулы яичника или поверхностных сращений яичника, либо нарушения гормонального равновесия не наступает овуляция, то фолликулы увеличиваются, достигают величин с черешню или больше и образуется т. н. *простая киста*. В этих случаях мы говорим о *персистирующих фолликулах*. Кисты выстиланы гранулезными клетками и содержат прозрачную, в некоторых случаях кровянистую жидкость. Персистирующие фолликулы сопровождаются, с одной стороны, общими симптомами в результате протрагированной секреции эстрина: головными болями, болями в спине, задержкой воды в организме, с другой стороны — местными признаками, в смысле glandулярно-кистозной или простой гиперплазии, вследствие оказанного на эндометрий давления. В последнем случае менструации не наступают, пока имеется эстрогенное влияние. Glandулярно-кистозный, гиперплазированный эндометрий является источником происхождения различного типа менструальных расстройств. В знак гиперэстринизма отмечается усиленное выделение эстрина. Фолликулостимулирующий гормон содержится в моче в нормальных количествах или не содержится вовсе. На эндометриальной биопсии обнаруживается кистозная или простая гиперплазия. Исследование влагалищного мазка указывает на эстрогенное влияние. Имеется предположение о том, что гиперэстрогенизм будто бы является первичным фактором в образовании миомы матки (Сакари Тимонен и сотр., 1960).

Мелкокистозная дегенерация яичников. Синдром Штейн—Левенталь (Штейн и Левенталь, 1935; Штейн, 1954; Фехер и сотр., 1957; Йонеда, 1960). Данное заболевание в литературе фигурирует под разными названиями, как двухсторонние поликистозные яичники, склерокистозные яичники, гипертекома яичника и пр.

В отношении этиологии заболевания мнения расходятся. Некоторые авторы считают, что заболевание образуется в результате гипоталамического или эндокринного нарушения, и первичным является гиперфункция коры надпочечников, а вторичным — расстройство функции яичника. Другие считают, что в основе процесса лежит хроническое воспаление яичника с последующим разрастанием соединительной ткани, приводящей к фиброзу капсулы яичника. Последний затрудняет разрыв созревших фолликулов и тем самым создает почву для образования персистирующих фолликулов.

Яичники увеличиваются и приобретают размеры в 2—3 раза больше нормы, имея яйцевидную форму. На ощупь они мягкие, с гладкой поверхностью, серого цвета, а на месте кист имеют синевато-серый цвет. На разрезе обнаруживаются от 20 до 100 мелких кист, величиной от нескольких миллиметров до 1—2 см которые, в результате гиперэстринизма приводят к возникновению вторичной аменореи. Об этом мы уже говорили.

Патроно и сотрудниками была разработана новая, простая методика диагностики. Если причина маскулинизации кроется в яичнике (как, например, в случае синдрома Штейн—Левенталь), то после нагрузки прогестероном усиливается выделение 17-кетостероидов. По новым данным Лантие (1960), в синдроме Штейн—Левенталь помимо нормального или немного увеличенного выделения общих 17-кетостероидов можно наблюдать усиление выделения андростерона и этиохоланолона.

Опухоль тека-клетки (текомы; феминизирующая мезенхимомы; овариальная фолликулома). Опухоль, состоящая исключительно только из тека-клеток встречается очень редко, чаще всего и опухоли содержатся еще и элементы гранулезной клетки. В настоящее время мы считаем, что опухоль образуется из мезенхимы яичника, а не из уже дифференцированных тека-клеток.

Как клиническая единица заболевание было охарактеризовано Лёффлером и сотрудниками (1932).

Заболевание в детском возрасте не встречается (Найт, 1948; Штернберг и сотр., 1950). Средний возраст больных: 53 года. Больше чем половина всех случаев заболевания встречается после менопаузы.

Клетки желтовато-коричневой опухоли продуцируют эстрогены и андрогены (Коллинс и сотр., 1939; Докерти, 1940). В клетках содержится большое количество липоидов. Не все текомы проявляют эндокринную активность. Опухоль в большинстве случаев не является злокачественной.

Рентгеновское облучение может дать начало развитию опухоли как у людей, так и у животных в экспериментальных условиях.

Наличие текомы у половозрелой женщины может сопровождаться либо аменореей, либо дисменореей. Усиленное выделение андрогенов сопровождается вирилизацией различной степени выраженности. Иногда наблюдается гипертрофия грудных желез. Клитор может увеличиваться. В части случаев можно пальпировать опухоль. Матка, как правило, увеличивается.

В случаях, когда опухоль образовалась после наступления менопаузы, также наблюдается возврат молодости, как в случае опухоли гранулезной

клетки. Опухоль часто встречается совместно с карциномой матки. Если в клинической картине наблюдаются асцит и гидроторакс, то мы говорим о синдроме Мейгса. В обеих группах наблюдается гиперплазия эндометрия. Дифференциальная диагностика требует во всех случаях проведения гистологического исследования опухоли.

б) *Гиперпрогестеронизм. Персистирующее желтое тело.* Некоторые авторы рекомендуют отделить кистозное персистирующее желтое тело от кисты желтого тела. Первое является простым, персистирующим, с нормальным строением и нормальной функцией желтым телом, окруженным более тонким слоем лютеина. Если внутри содержится еще жидкость, то мы говорим о кистозном персистирующем желтом теле. Настоящая киста желтого тела образуется после сильного кровотечения. После всасывания излившейся крови остается полость с тонкими стенками и в ней содержится жидкость. Тонкая лютеиновая стенка полости позже подвергается жировой дегенерации и фибротическим изменениям. С точки зрения функции нет необходимости в проведении дифференциальной диагностики между персистирующим желтым телом и настоящей кистой желтого тела, т. к. в функциональном отношении они ведут себя одинаково.

Больные часто не имеют жалоб, но рано или поздно они начинают жаловаться на различные расстройства менструального цикла, главным образом на задержку менструации, в других случаях — на обильное, нередко крошковатое кровотечение. В отдельных случаях гиперэстринизм сопровождается аменореей. Больные часто жалуются на боли в нижней части живота, или на болезненность, которые могут иногда возбудить подозрение врача относительно наличия внематочной беременности у больных.

При гинекологическом исследовании больных на одной стороне обнаруживается болезненная опухоль придатка. Тот факт, что при эндометриальной биопсии наблюдаются признаки поздней секреторной стадии, во многом напоминающей децидуальные изменения, далее то, что в результате усиления секреции лютеинизирующего гормона реакция Ашхейм—Цондека может быть положительной, делает задачу дифференциальной диагностики в отношении внематочной беременности еще труднее. Исследование влагалищного мазка выявляет изменения лютеального типа.

Ввиду того, что киста желтого тела образуется на почве созревшего фолликула и желтое тело вырабатывает эстроген, в моче кроме прегнандиола обнаруживается еще эстроген.

Гиперпрогестеронизм наблюдается в ранней стадии беременности, когда в организме имеется физиологическое персистирующее желтое тело. В этом случае усиленная продукция хорионгонадотропина влечет за собой сохранение желтого тела и усиленную секрецию эстрогенов и прогестерона.

Бывает, что персистирующее желтое тело возникло по психогенной причине. Желание быть беременной или, наоборот, боязнь беременности через торможение работы гипоталамуса приводит к усиленной секреции лютеотропного гормона. С прекращением менструации наступают изменения, до неузнаваемости повторяющие картину беременности (псевдокисты): увеличивается живот отчасти от прибавления в весе и отчасти на почве метеоризма, грудные железы набухают и из них выделяется еще тем, что при внутреннем иногда чувствуют «движение плода». Диагноз затрудняется еще тем, что при исследовании этих больных обнаруживается разрыхление шейки и некоторое увеличение матки. На эндометриальной биопсии можно наблюдать эстрогенное и прогестеронное влияние различной степени выраженности. Картина влагалищного мазка соответствует тому, что наблюдается при хорошем эстрогенном эффекте. В моче несколько увеличивается

содержание эстрогена, но нельзя обнаружить содержания фолликулостимулирующего гормона. В моче имеется умеренное количество пролактина (лютеотропного гормона). Диагноз можно поставить на основании повторно полученных отрицательных результатов при проведении пробы на беременность и продолжительного выделения прегнандиола.

О *лютеомах* мы уже говорили. Опухоли, развивающиеся после пубертатного возраста могут сопровождаться вторичными аменорреями в результате усиленной секреции эстрогенов и прогестерона.

Вирилизующие арренобластомы, происходящие из овариальной сети, тоже могут быть причиной возникновения вторичной аменорреи. Вторичные аменорреи могут возникнуть и на почве надпочечникового происхождения опухолей яичника и хорионэпителиомы яичника.

Зоб яичника. Наличие ткани щитовидной железы в яичниках впервые было отмечено *Бэттлином* (1889), потом через десять лет *Готтшальк* обнаружил опухоль яичника, состоящую из ткани щитовидной железы.

Заболевание может встречаться в возрасте от 6 до 7 лет (*Смит*, 1946).

Ткань щитовидной железы обнаруживается в 10—20% всех тератом яичника. Чрезвычайно редко встречаются случаи, когда зоб яичника состоит исключительно из ткани щитовидной железы. Опухоль чаще всего односторонняя и создает впечатление узловатого зоба (*Хеллер* и соотр., 1946).

Опухоль может быть разной величины: от микроскопической до размеров детской головы. В 5% случаев является злокачественной. Гистологическая картина напоминает строение нормальной ткани щитовидной железы. Соответственно различным секреторным стадиям, эпителий, выстилающий грозди, является плоским, кубическим или цилиндрическим.

Опухоль, соответствующая коллоидному зобу, проявляет только местные симптомы. Симптомы гиперфункционирующего овариального зоба во всем соответствуют картине гипертиреоза. Это наблюдается в 5% всех случаев. В гипертиреотических случаях нередко встречаются расстройства менструации.

У нас возникает подозрение относительно наличия овариального зоба у больной, если мы наблюдаем признаки гипертиреоза и не обнаруживаем увеличения щитовидной железы, при гинекологическом исследовании определяем опухоль. Подозрение усиливается тогда, когда частичное удаление щитовидной железы не привело к желанным результатам. Конечно, диагноз требуется поставить еще до операции. Применение радиоактивных изотопов облегчает диагностическую работу.

2. Церебропитуитарные вторичные аменорреи с гиперфункцией

Бывает, что половой интерес у женщины со вторичной аменорреей остается нормальным или даже несколько усиливается. В этих случаях при отрицательных данных исследования яичника следует думать о наличии церебропитуитарной формы гипергормональной аменорреи. В анамнезе часто выявляются психические факторы, вызывающие усиление секреции фолликулостимулирующего гормона в аденогипофизе. Опухоли гипоталамуса могут привести к возникновению не только гипофункциональных, но и гиперфункциональных вторичных аменоррей. Типичным представителем церебропитуитарных гиперфункциональных вторичных аменоррей является аменоррея, присоединяющаяся к болезни Кушинга.

3. Вторичные аменореи, связанные с экстраовариальными эндокринными заболеваниями яичника, с гиперфункцией

Такие аменореи наблюдаются при гиперфункции коры надпочечников и гипертиреозах. Аменорея при этих заболеваниях с точки зрения яичника является гипергормональной.

4. Вторичные аменореи, связанные с недостаточным расщеплением эстрина

Отдельное место занимают среди гиперфункциональных аменорей те случаи, при которых причиной гиперэстринизма является недостаточное расщепление эстрина. Такие аменореи встречаются при диффузных поражениях печени.

δ) Вторичные аменореи постовариальной причины

Воспалительные процессы в малом тазу, периоофориты, часто приводят к расстройству функции яичника и тем самым вызывают вторичные аменореи. Все заболевания, разрушающие слизистую оболочку матки, сопровождаются возникновением вторичной аменореи. Туберкулез, актиномикоз, неспецифические эндометриты матки и, по мнению некоторых авторов, также глубокое выскабливание вызывают возникновение вторичной аменореи по данному механизму. Само собой разумеется, что полное или частичное удаление матки сопровождается аменореей. Циклические изменения влагалищного эпителия в этих случаях продолжаются.

ε) Физиологические, преходящие аменореи

Аменорея в течение нескольких месяцев после появления первых месячных еще не считается патологической.

Первым признаком беременности является аменорея. Если у женщины, в общем здоровой, наступает аменорея, в первую очередь надо думать о возможности беременности.

Период кормления после родов сопровождается временной аменореей (Топкинс, 1943). Бывает, что после родов грудные железы продолжают секреторную работу годами и, в этих случаях, аменорея держится дольше. Такое состояние известно под названием синдрома Чиари—Фроммеля (Чиари и сотр., 1952; Фроммель, 1882). Синдром встречается чрезвычайно редко. В литературе до сих пор имеется всего 19 случаев заболевания. Чаще наблюдается у первородящих. Грудные железы развиты обычно хорошо, но выделялось мало молока или молокообразное отделяемое выделялось плохо развитых грудных желез. Все лечебные мероприятия, направленные на прекращение лактации, остаются неэффективными. Яичники маленькие, матка гипоплазированная, наблюдается атрофия эндометрия. В моче не содержится фолликулостимулирующего гормона. Понижается выделение эстрогенов и кетостероидов. Заболевание очень истощает женщин, они постоянно жалуются на усталость и изнеможение. Патомеханизм заболевания неизвестен.

Нерегулярные и неравномерные менструации («Дисфункциональная» менструация)

а) Неправильные менструации, связанные с органическими причинами

Нерегулярные менструации могут сопровождать многие заболевания. До сих пор изложенные заболевания вызывают в части случаев не аменоррею, а неправильные менструации. Первичные овариальные заболевания, которые до пубертатного возраста причиняют преждевременное половое созревание, после пубертата вызывают возникновение аменорреи или нерегулярных менструаций. К числу этих заболеваний относятся: опухоли гранулезной клетки, текомы, лютеомы, хорионэпителиомы, различные кисты яичника, мелкокистозная дегенерация яичника и воспалительные заболевания яичника.

Следуя нашей классификации, мы могли обратить внимание на то, что целый ряд супраовариальных и экстраовариальных заболеваний эндокринного или неэндокринного характера сопровождается неправильными менструациями. Перечень всех этих заболеваний не имеет никакого смысла, да и нет надобности в этом. Среди заболеваний, непосредственно касающихся гонадотропной-гонадальной системы, мы обращаем внимание на гигантизм, акромегалию и болезнь Кушинга. Заболевания супрагипофизарной части этой системы: нервные потрясения, травмы головного мозга, опухоли гипоталамуса, пинеаломы, энцефалиты, заболевания щитовидной железы и надпочечников, сахарный диабет в равной мере могут сопровождаться неправильными менструациями. Среди экстраовариальных, неэндокринных заболеваний болезни сердца, почек, легких и печени могут стать причиной возникновения расстройств менструального цикла. Среди заболеваний кровотворной системы различными расстройствами менструального цикла чаще всего сопровождаются лейкомия и тромбоцитопения.

Постовариальные заболевания, т. е. болезни матки, маточных труб и влагалища часто сопровождаются неправильностью менструаций. Эти неэндокринные заболевания всегда должны учитываться практическим врачом-эндокринологом перед началом курса лечения. Карциномы, фибромиомы, полипы матки и эрозия шейки матки часто являются причиной атипичных менструаций. Воспалительные процессы, изъязвления и атрофия (климактерические изменения) влагалища и его опухоли часто могут привести к возникновению атипичической менструации.

б) Неправильные менструации, связанные с функциональными причинами. Дисфункциональная менструация

Во всех случаях, когда нерегулярные и неравномерные менструации не связаны с органическими причинами, мы говорим о дисфункциональных менструациях. Различаются несколько клинических форм дисфункциональных менструаций. Данное разделение, однако, ничего не говорит относительно сущности гормонального нарушения, лежащего в основе расстройства менструации. Обильное и скудное менструальные кровотечения одинаково могут быть связанными с гипергормональным или гипогормональным механизмом. То же самое касается гипоплазии и гиперплазии слизистой оболочки матки. По-видимому, возникновение атипичных менструаций связано не столько с количественными изменениями гормонов, сколько с их колебаниями,

наступающими в неправильные промежутки времени. С этой точки зрения особенно большое значение имеют колебания уровня эстрогенов крови. Внезапное понижение высокого уровня эстрогена сопровождается кровотечением независимо от гиперплазии или гипоплазии слизистой оболочки матки. Менструальное кровотечение в этих случаях длится до тех пор, пока уровень эстрогена крови не возвращается до той точки, с которой понижался. Из вышеизложенного мы уже знаем, что внезапное понижение концентрации прогестерона влечет за собой кровотечение. Таким образом, понятно, что на основании данных биоптического исследования мы можем сделать определенные выводы относительно причин кровотечения. Характер кровотечения несколько изменяется в зависимости от того, связано ли оно с гиперэстринизмом или гиперпрогестеронизмом. Гиперэстринизм скорее сопровождается обильными и нерегулярными менструациями, чем гиперпрогестеронизм. Конечно, нельзя считать эти правила общеприемлемыми.

Дисфункциональные менструации могут быть классифицированы исходя из следующих четырех точек зрения: с учетом количественных изменений менструаций, с учетом изменения частоты, ритма и с учетом наличия спастических болей или их отсутствия. Таким образом, менструации могут быть скудными (гипоменоррея) или обильными (гиперменоррея или меноррагия). Частота менструаций может измениться двояким образом: менструации могут быть редкими (олигоменоррея), когда трудно судить о правильности отдельных периодов, и частыми (полименоррея), когда укорачивается продолжительность отдельных циклов, но продолжительность и количество кровотечения остаются нормальными. Нельзя спутать т. н. межточные менструации, возникающие во время овуляции, длительностью всего в несколько часов, с полименорреей. О нерегулярности менструации (метроррагия) мы говорим тогда, когда отдельные менструации следуют друг за другом беспорядочно или когда между двумя менструациями наступает внеочередное кровотечение. Меноррагические менструации являются не только нерегулярными, но они очень часто затягиваются и обильны. Часто возникают нерегулярные менструации после первых месячных, когда длившаяся месяцами аменоррея сменяется тяжелыми и затяжными кровотечениями (ювенильной метропатией). Порой трудно обнаружить причину ювенильной метропатии. Она нередко связана с гиперэстринизмом и гиперпрогестеронизмом, которые возникают, по-видимому, в результате различного рода расстройств секреции гонадотропных гормонов. Об этом говорит наш случай, когда ювенильная метропатия продолжалась в течение нескольких недель (Юлес и сотр., 1950), несмотря на лечение витамином В₁, т. е. веществом, которое изменяет равновесие лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов в сторону лютеинизирующего гормона. Предклимактерическая метропатия возникает по подобному же механизму нарушения гормонального равновесия, как и ювенильная метропатия. Надо учитывать, что неправильное лечение гормонами нередко лежит в основе возникновения различных расстройств менструального цикла.

Диагностика дисфункциональных менструаций

В анамнез должны входить все жалобы больных, касающиеся менструальных расстройств, с выяснением точного времени появления менструаций. Хорошо собранный анамнез дает более ценные данные для дифференциации

межуточных менструаций от полименоррей, чем исследования гормонального содержания. Путем тщательного исследования органов малого таза необходимо исключить возможные органические причины кровотечения. При расстройствах менструации обязательно надо исследовать картину крови, число тромбоцитов и определить время кровотечения и свертывания крови. Во всех случаях рекомендуется повторно исследовать содержание гормонов мочи. При этом следует определить в моче фолликулостимулирующий гормон, эстрин, прегнандиол и 17-кетостероиды. В случае олигоменоррей моча очень часто не содержит фолликулостимулирующего гормона, и соответственно этому обнаруживаются признаки гипоплазии эндометрия. Подобное положение имеется при гипогормональных менструациях. Недостаток лютеинизирующего гормона большей частью сопровождается полименорреей, нерегулярностью менструаций. Большое содержание фолликулостимулирующего гормона в моче в знак овариальной гипофункции, как правило, сопровождается периодической олигоменорреей. Гипоплазия эндометрия может наблюдаться и в этих случаях.

Пониженное выделение эстрина часто влечет за собой возникновение олигоменорреи и аменорреи. Чрезмерная секреция эстрина большей частью сопровождается нерегулярными, нередко продолжительными или обильными менструациями. Со стороны эндометрия отмечаются пролиферативные изменения.

Постоянное усиление секреции прегнандиола говорит в пользу наличия персистирующего фолликула и часто сопровождается затяжными и не обильными менструациями. Слизистая оболочка матки обнаруживает изменения секреторного характера.

Усиление выделения 17-кетостероидов наблюдается тогда, когда в механизме возникновения нерегулярной менструации может принимать участие гиперкортикализм.

Данные эндометриальной биопсии, если материал берется в достаточном количестве, дают более ценные сведения.

Практическому врачу достаточно знать следующие взаимоотношения (Фалконер, 1947; Сатерланд, 1949): атрофия эндометрия указывает на гипоэстринизм или на полное отсутствие эстрина в организме. Пролиферативные изменения слизистой оболочки матки отражают нормальное эстрогенное влияние или понижение действия прогестерона. Если такая картина наблюдается во второй половине цикла, это значит, что следующая менструация будет ановуляторной. Как знак гиперпрогестеронизма со стороны слизистой оболочки матки наблюдаются продолжительные секреторные изменения. Гландулярно-кистозные или просто гиперпластические изменения слизистой оболочки матки говорят в пользу гиперэстринизма и гипопрогестеронизма.

Исследования всегда должны дополняться цитологическим исследованием влагалищного мазка.

Болезненная менструация (Дисменоррея, альгоменоррея)

В отношении болезненных менструаций по органической причине мы ссылаемся отчасти на предыдущие главы данной монографии, отчасти на гинекологические учебники.

О первичной (или функциональной) дисменоррее мы говорим в том случае, если нельзя найти никакой органической причины болезненности менструаций (Флиманн, 1938; Стургис и сотр., 1940; Уилсон и сотр., 1940; Хирст и сотр., 1942; Хаус и сотр., 1947; Райгли, 1949). Предполагается, что болезненная менструация всегда связана с овуляцией. Редко наблюдается одновременно с появлением уже первых месячных и, если первое предположение обосновано, то мы вправе думать, что овуляция у девочки начинается еще до появления первых месячных. Чаще всего болезненные менструации начинаются тогда, когда после достижения половой зрелости наступают регулярные менструации. Дисменоррея обычно улучшается за несколько лет до наступления климактерического периода. Данное обстоятельство, далее, тот факт, что при торможении овуляции с помощью эстрина жалобы больных уменьшаются, говорит в пользу взгляда, что дисменоррея по еще неизвестной причине связана с овуляцией. Имеется такое мнение, что дисменоррея возникает в результате изменения нормального взаимоотношения эстрогенов/прогестерона во время лютеальной стадии. Спастический характер болей указывает на то, что сокращение маточной мускулатуры принимает участие в образовании болей. Это говорит тоже в пользу важности гормонального равновесия. Толерантность больных к дисменоррее зависит, как вообще толерантность к любого рода болям, отчасти от психических факторов. К сожалению, мы не располагаем таким способом, который позволил бы нам объективно оценить интенсивность болей.

Больные обычно жалуются на сильные, спастические боли в нижней части живота, которые возникают внезапно при начале менструации и длятся несколько часов. Спастические боли возникают в сопровождении тошноты, рвоты, плохого самочувствия и головных болей. Если боли держатся продолжительно без спастического характера и отдают в спину и конечности, и больные страдают от них во время всей менструации, то всегда имеется возможность, что дисменоррея связана с органическим изменением (например, эндометриозом).

Диагноз функциональной дисменорреи ставится отчасти путем исключения, отчасти при помощи пробы с применением эстрина. Начиная с четвертого дня от начала менструации вплоть до 21-ого дня больные ежедневно получают по 3 мг стильбестрола через рот. Если следующая менструация будет безболезненной, то, по всей вероятности, мы имеем дело с функциональной дисменорреей.

Б) Расстройства, связанные с овуляцией

На то, что между дисменорреей и овуляцией по-видимому имеется взаимосвязь, мы указывали выше. Данная взаимосвязь является только предположением, но еще не получила доказательства. Имеются расстройства женского цикла, несомненно связанные с овуляцией. К их числу относятся болезненные овуляции, разрыв геморрагического тела, разрыв кисты желтого тела и стерильность на почве ановуляторного цикла.

а) Болезненная овуляция

Часть женщин точно может указать время овуляции. На 14-ый день до ожидаемой менструации они обычно чувствуют тянущие боли в ниж-

ней половине живота (промежуточные боли, «Mittelschmerz»). В это же время они жалуются на учащенное мочеиспускание, тошноту, поносы и вздутие живота. Если промежуточные боли продолжаются несколько дней, то возможно, что утолщение белковой оболочки затрудняет разрыв фолликулов и напряжение фолликула сопровождается болями. Торможение овуляции эстрогенами временно прекращает боли. Такая проба применяется и для диагностических целей.

б) Разрыв геморрагического тела

Если при овуляции случается более сильное кровотечение, то наполняются кровью не только фолликулы, но обычно немного крови попадает в брюшную полость, повторяя картину острого живота. Порой очень трудно дифференцировать от острого аппендицита или от внематочной беременности. Точка болезненности располагается несколько ниже, чем точка МэкБурнея, и лейкоцитоз продолжается всего несколько часов, температура больных не повышается. На основании этих признаков можно отличить от картины острого аппендицита. Важнее всего думать о такой возможности при дифференциальной диагностике острого живота. В случае внематочной беременности может возникнуть необходимость пункции Дугласова пространства или проведения пробной лапаротомии.

Кровотечение из Граафова фолликула может наблюдаться и во время лечения гонадотропными гормонами. Расспрос больных должен быть направлен и по этому пути.

в) Разрыв кисты желтого тела

Киста желтого тела образуется, если после кровоизлияния в Граафов фолликул кровь всасывается, и на ее месте остается бесцветная или кровянистая жидкость. Количество жидкости увеличивается и, наконец, киста разрывается. Разрыв кисты сопровождается умеренными болями в животе. Боли возникают во второй половине цикла. Иногда трудно решать вопрос о том, в какой период цикла мы наблюдаем больную, т. к. продолжительная секреция эстрина и прогестерона изменяет время кровотечения.

Чрезвычайно трудно дифференцировать разрыв кисты желтого тела от внематочной беременности, т. к. эндометриальная биопсия обнаруживает изменения слизистой оболочки матки, напоминающие децидуальные изменения.

г) Стерильность из-за ановуляторного цикла

Стерильность имеет много органических причин. Заращение трубы в результате воспалительного процесса является одной из наиболее часто встречающихся причин стерильности. После этого следуют нарушения сперматогенеза и функциональная недостаточность семенной жидкости, попавшей в женские половые органы. После исключения этих возможностей имеется еще целый ряд таких случаев, где причина стерильности кроется в отсутствии овуляции у больных. Наступление овуляции является результатом целой цепи психических и нейрогормональных регуляторных влияний. Незначительное нарушение работы регулирующих систем сопровож-

дается выпадением овуляции и возникновением ановуляторного цикла. Без овуляции нет оплодотворения. Единственным признаком нарушения корреляции между гонадотропином и яичниками является выпадение овуляции.

Отсутствие овуляции может быть связано с периферически-гландулярными причинами, когда различные заболевания яичника затрудняют разрыв фолликулов. Ареактивность яичника в отношении воздействия гонадотропинов может послужить причиной нарушения созревания фолликулов. Работа яичника регулируется еще и периферическими нервами. Известно, что альгоменоррея прекращается после предсакральной нейрэктомии (Брауне, 1949), с другой стороны, мы знаем, что дисменоррея связана с овуляцией. На основании этого можно думать, что спонтанное повреждение предсакральных нервов (нейриты, травмы) приводит к выпадению овуляции.

Торможение работы базофильных клеток аденогипофиза тоже может сопровождаться выпадением овуляции. Торможение работы базофильных клеток может наступать под влиянием корковых импульсов, обычно посредством гипоталамуса. Незначительное нарушение работы передней доли гипофиза уже может привести к образованию ановуляторного цикла.

Среди экстраовариальных эндокринных нарушений, выпадением овуляции чаще всего сопровождается гипотиреоз. Как этиологические факторы ановуляторного цикла реже фигурируют сахарный диабет, гипокортикализм и ожирение.

Установление наступления овуляции и определение точного времени овуляции могут быть очень важными в диагностике стерильности. Овуляция проявляется субъективными и объективными признаками. Субъективные признаки обычно отмечаются самими больными очень точно: 1. Периоды менструации следуют друг за другом с точностью часового механизма, далее характер и количество менструаций всегда одинаковы. Бывает, что ановуляторные циклы тоже регулярно следуют один за другим, но все-таки регулярность циклов большей частью говорит в пользу наступления овуляции. 2. «Межуточные» боли, особенно если они возникают «оставляя только пятно» от кровотечения, делают наступление овуляции весьма вероятным. Внезапное понижение уровня эстрогенов после совершения овуляции может повлечь за собой незначительное кровотечение в случае чувствительного эндометрия. 3. Часть больных иногда жалуется на незначительное количество слизистых выделений. Определенная часть женщин в случае отсутствия этих субъективных признаков может почувствовать, что «эта менструация не похожа на предыдущие».

Объективные признаки менструации: 1. Непосредственно перед наступлением овуляции изменяется характер цервикальной слизи; она становится более жидкой и прозрачной и остается такой в течение одного-двух дней. 2. Отверстие шейки в это время немного открывается. 3. Путем регулярного измерения базальной температуры можно установить время наступления овуляции. Очень важно, чтобы базальная температура была измерена всегда утром, после пробуждения, еще в постели, всегда в одно и то же время, в течение нескольких месяцев подряд. Только таким путем можно получить поддающиеся оценке кривые. Кривая идет низко во время фолликулярной стадии, потом за 14 дней до ожидаемой менструации — после умеренного понижения — вдруг кривая направляется круто вверх и остается на высоком уровне во время всей лютеальной стадии с тем, чтобы за несколько дней до наступления менструации снова понизиться. Нормальная бифазная

кривая с образованием свечки в «межуточное время» делает возможным наступление овуляции (рис. 14). Иногда трудно дать правильную оценку низким температурным кривым, но и в этих случаях нас выручают данные эндометриальной биопсии и цитологическое исследование влагалищного мазка. 4. Изменения эндометрия во время овуляции соответствуют картине поздней пролиферативной стадии. Ввиду того, что перед наступлением овуляции слизистая оболочка тоже обнаруживает пролиферативные изменения, рекомендуется проводить биопсию приблизительно за 5 дней до ожидаемой менструации. Если в этот период мы наблюдаем секреторные изменения со стороны слизистой оболочки, то можем с уверенностью сказать, что у больной имеется хорошо функционирующее желтое тело. Это, со своей стороны, — за небольшим исключением — (например, киста желтого тела) говорит о совершившейся овуляции. 5. Исследование влагалищного мазка обнаруживает выраженное эстрогенное влияние (много эозинофильных клеток и ороговевающие клетки). И в этом случае решающим надо признать наличие изменений во время лютеальной стадии, отражающих влияние прогестерона. Исследование влагалищного мазка должно проводиться минимум в течение двух последующих циклов для того, чтобы получить оценимые данные. 6. Среди различных гормональных исследований только анализ содержания прегнандиола дает надежные данные в отношении оценки овуляции. Если в предшествующие менструации две недели обнаруживается постоянное нормальное выделение прегнандиола (5—10 мг глюкоронида прегнандиола натрия/24 часа), то с большой вероятностью можно думать, что овуляция совершилась. Данный способ еще не получил широкого распространения. 7. Способ Кнауса основан на том, что матка перед овуляцией сокращается под непосредственным воздействием питуитрина, но через сутки после овуляции больше не сокращается. В настоящее время данный способ (в силу ненадежности) не применяется.

Нельзя удовлетворяться постановкой диагноза ановуляторного цикла; всегда надо искать причины его возникновения. Выпадение овуляции является наиболее умеренным проявлением нарушения гонадотропной-гонадальной функции: оно может быть связано с теми же причинами, которые играют роль в возникновении различных расстройств менструального цикла. Помимо органических причин, усиленная или, наоборот, пониженная секреция гонадотропного гормона, эстрина и прогестерона одинаково могут привести к возникновению ановуляторного цикла. Диагностика этих расстройств изложена в предыдущей главе.

В) Предменструальное напряжение

Приблизительно 50% женщин за неделю до менструации жалуются на недомогания, причем одни обращают больше внимания на нервозность, подавленность настроения, другие — на чрезмерную активность и головные боли. Такое состояние говорит о приближении менструации и не должно рассматриваться как патологическое явление.

Приблизительно 25% женщин очень плохо чувствуют себя во второй половине менструального цикла, точнее за 7—10 дней до наступления менструации. Они становятся очень нервными и настолько страдают от происходящих в их организме изменений, что в этот период не в состоянии работать. Такое состояние известно под названием предменструального напря-

жения и представляет собой периодически возвращающуюся болезнь, которая внезапно, в момент наступления менструации прекращается.

В отношении причины предменструального напряжения было создано много теорий, но ни одна из них не может дать удовлетворительного объяснения механизма возникновения данного состояния. Наиболее правдоподобной кажется теория о роли гиперэстринизма. Начало предменструального напряжения совпадает во времени с образованием второй «эстрогенной свечки». Первая свечка, отражающая время наступления овуляции, тоже сопровождается подобными, но более умеренными признаками. В пользу гиперэстринизма говорят еще сопровождающие предменструальное напряжение признаки: набухание грудной железы, задержка воды в организме и бели. Гипопрогестеронизм означает относительный гиперэстринизм. Другие считают, что предменструальное напряжение связано с увеличением количества как эстрина, так и прогестерона. Кажется, что основным является усиленное влияние стероидов. Такое предположение подтверждается тем обстоятельством, что недостаточное инактивирование эстрогенов (например, при заболеваниях печени, авитаминозе В) сопровождается возникновением предменструального напряжения. Некоторые авторы придают значение менотоксину Смита в возникновении предменструального напряжения. Мало вероятно, что менотоксин играет при этом роль, т. к. предменструальное напряжение начинается раньше, чем образование предполагаемого менотоксина. Аллергия в отношении сексуальных гормонов тоже фигурирует среди этиологических теорий. Помимо всех этих теорий, нельзя не обратить внимание на психику женщины, которая если и не играет этиологической роли в образовании предменструального напряжения, то несомненно оказывает воздействие на характер жалоб.

Какова бы ни была причина возникновения предменструального напряжения в свете различных теорий, патомеханизм этого состояния является одинаковым во всех этих теориях. Все теории предполагают нарастание в организме вещества, вызывающего задержку воды. Прекращение задержки воды влечет за собой исчезновение всех симптомов.

Жалобы больных. Больные заранее боятся приближающейся менструации, зная, что последние 10 дней цикла принсят им все усиливающееся ухудшение самочувствия. Они чувствуют нервное напряжение и выраженное беспокойство, они очень раздражительны. Часто можно слышать от больных: «боюсь с ума сойти». У них часто бывают столкновения с окружающими, они буквально обижаются на все, сами же бесцеремонно относятся к окружающим. Другие жалуются на депрессию и легко плачут. Некоторые чувствуют неудержимую половую страсть, напоминающую почти нимфоманию. Такое усиление полового интереса трудно объяснить, т. к. усиление либидо является отражением фолликулярной стадии. Предменструальное усиление либидо и часто наблюдаемые бели подтверждают теорию гиперэстринизма.

Помимо психических, наблюдается много жалоб на расстройство сна, головные боли и расстройство зрения. В части случаев больные или скорее родственники больных отмечают эпилептиформные припадки.

Больные часто жалуются на то, что их хронические заболевания, как например бронхиальная астма, язвенный колит, язва желудка обостряются в предменструальный период. Некоторые больные жалуются на возникновение стоматита, уменьшение количества мочи, набухание и болезненность грудных желез перед менструацией.

При физикальном обследовании обнаруживаются генерализованный отек или отек только лица и груди больных (Торн и сотр., 1938) и плотная консистенция грудной железы при пальпации. Часто отмечается болезненность в нижней части живота. Нередко наблюдаются бели. У части больных наблюдается умеренное повышение температуры тела.

В моче содержится обычно несколько больше, чем в норме, эстрина и в отдельных случаях увеличивается количество прегнандиола и фолликулостимулирующего гормона.

III. РАССТРОЙСТВА ЖЕНСКОЙ ПОЛОВОЙ ФУНКЦИИ ПОСЛЕ МЕНОПАУЗЫ

Синдром климактерического расстройства равновесия

Давно существует проблема, является ли прекращение функции гонад причиной старения организма или яичники и яички стареют вместе с организмом. Пересадка гонад или различные способы «омолаживания» путем стимулирования гонадальной функции связаны с таким толкованием вопроса. В настоящее время является уже окончательно решенным вопросом, что постепенное угасание и потом полное прекращение функции яичника является одним из проявлений старения организма. Как таковое, оно считается физиологическим явлением, в противоположность внезапному и преждевременному прекращению овариальной функции.

Климактерический период является полной противоположностью пубертату. Если пубертатный период характеризуется появлением первых месячных и наступлением нормальных менструаций, то климакс характеризуется менопаузой и окончательным прекращением менструаций. Так же, как первые месячные являются только одним из многих проявлений пубертата, менопауза представляет собой только один из признаков климактерия.

Яичники, которые уже раньше прекратили выработку прогестерона, не в состоянии продуцировать эстрин во время климактерия. Небольшие количества эстрина, обнаруживаемые в моче после менопаузы, по всей вероятности, происходят из коры надпочечников.

Прекращение выработки эстрина влечет за собой следующие изменения: 1. В первую очередь отражается на работе коры головного мозга и нарушает высшую нервную деятельность (Генес, 1953), далее, причиняет различные нарушения психического характера. 2. Недостаток эстрина стимулирует усиленную секрецию фолликулостимулирующего гормона. В этиологии климактерических жалоб, по нашему мнению, занимает важное место сдвиг нормального равновесия фолликулостимулирующего и лютеотропного гормонов в сторону преобладания фолликулостимулирующего гормона ($\text{ФСГ} \rightleftharpoons \text{ЛГ}$; $\text{ФСГ} \xrightarrow{+} \text{ЛГ}$). 3. Недостаток эстрина отражается и на работе реагирующих органов: наступает атрофия грудных желез и влагалищного эпителия. 4. Вслед за дефеминизацией возникает умеренная вирилизация. Механизм возникновения вирилизации является двойственным: соотношение андрогенов и эстрогенов в результате прекращения выработки эстрогенов отклоняется в сторону преобладания андрогенов, с одной стороны, и с другой — прекращение гонадальной функции неспецифическим образом стимулирует секрецию АКТГ.

Постепенное угасание овариальной функции дает возможность организму приспособиться к измененному положению, и уравнивающие механизмы могут компенсировать создавшееся положение, поэтому климактерический период не всегда является патологическим состоянием, требующим постоянного лечения. Психические реакции женщины во многом влияют на климактерический период. Встречаются женщины, которые не могут психически привыкнуть к последнему базофильному эпизоду организма. В части случаев возникают такие глубокие нарушения нейрогормонального равновесия, которые уже требуют лечения. Лечение никогда не должно быть направленным на омолаживание организма. Цель лечения затянуть климактерический период с тем, чтобы дать возможность компенсаторным механизмам организма выравнять нарушенное равновесие.

Хирургическое удаление или быстрое разрушение яичника сопровождаются возникновением тяжелых «климактерических расстройств». Эти расстройства будут тем более тяжелыми, чем дальше — во времени — происходит кастрация от наступления физиологического климакса.

При нашем климате климактерий наступает в среднем в возрасте 48 лет. Приблизительно в 12% всех случаев менструации прекращаются только в 50 лет. В литературе, как редкие случаи, фигурируют женщины, старше 60 лет, с нормальным менструальным циклом. Климактерический синдром может затянуться на 2—5 лет.

У женщин, живущих в условиях теплого климата, раньше наступают и первые месячные и менопауза. Наследственный фактор может играть некоторую роль. Длительность половой полноценности у женщин, живущих в неблагоприятных социальных условиях, короче, чем в норме.

Климактерий оставляет свои отпечатки как на гонадах, так и на женских гениталиях. Число примордиальных фолликулов уменьшается с каждым годом, утончается корковый слой, мозговой слой увеличивается относительно; наступают фибротические изменения стромы. В противоположность изменениям стромы мозгового слоя, строма кортикального слоя претерпевает гиперпластические изменения, в ней обнаруживаются гигантские клетки с накоплением в них холестерина. Они представляют собой т. н. корковые гранулемы, которые могут играть некоторую роль в незначительной функции яичника после менопаузы.

Признаки дефеминизации в климактерический период связаны с недостатком эстрина. Трубы сморщиваются, уплощается их эпителий и ослабляется сократительность мышечного слоя. Размеры матки уменьшаются за счет уменьшения мышечного слоя, с другой стороны, наблюдается разрастание соединительной ткани (Новак, 1944). Эндометрий подвергается постепенному атрофическому изменению. Реже наблюдается кистозное расширение некоторых желез («эндометрий напоминает голландский сыр»). В этих случаях можно предполагать, что образование эстрина продолжается в коре надпочечников. Нередко наблюдается фиброидное превращение и образование полипа. Изменения шейки матки повторяют изменения, совершающиеся в матке. Картина влагалищного мазка перед наступлением климакса соответствует предвостановленным изменениям, и потом постепенно возникают изменения, переходящие в картину, характерную для недостатка эстрина. На слизистой оболочке матки постепенно возникают атрофические изменения, наряду с которыми легко образуются изъязвления слизистой оболочки. В результате исчезновения гликогена понижается кислотность влагалищного отделяемого, что

сопровождается исчезновением палочек Дедерлейна. Постепенно атрофируются малые и большие срамные губы, уменьшается клитор. Под термином крауроза влагалища мы понимаем атрофические и склеротические изменения слизистой оболочки.

Жалобы женщин, страдающих от климактерической болезни. Приблизительно у 16% женщин нет жалоб во время климакса. У остальных бывают различные жалобы неодинаковой интенсивности. Часть этих жалоб связана с изменением внешности женщин. Расслабляется тургор кожи лица, кожа сморщивается (морщинки появляются сперва на шее), под глазами образуются «мешки». Появляются отдельные грубые волосы на подбородке и над верхней губой. В это же время они замечают, что расширяется тело, особенно в поясничной области. Они чувствуют слабость, утомление и боли в суставах и костях, часто страдают от головных болей, нередко отмечается, что женщины, раньше страдавшие мигренью, с наступлением климакса избавляются от нее. Очень часто жалуются на запоры. Эти женщины нервные, раздражительные, нередко замечают, что «во мне что-то перевернулось», или «с ума сойду». Они нередко переживают из-за своей раздражительности, которая очень тяжело переносится окружающими. Примерная жена и мать до наступления климакса, женщина вдруг отчуждается от своих близких, становится ворчливой. В происхождении этих изменений принимает участие умеренная вирилизация этих женщин в результате вторичного гиперкортицизма. Часто возникают чувства стеснения, нередко приводящие к различным навязчивым идеям гипохондрического характера. Эти больные панически боятся раковых заболеваний. Особенно сильно страдают больные от «вспышек», возникающих ежедневно, иногда свыше двадцати раз. Вспышки сопровождаются различными вазомоторными нарушениями (покраснением, онемением, побледнением, ознобом). Несмотря на частые вспышки, эти больные обычно зябкие. Нередко жалуются на шум в ушах.

Часто наблюдаются жалобы на различные психические изменения. Часть этих женщин придает преувеличенное значение закату сексуальной жизни. Они считают, что их жизнь потеряла смысл и цель, в результате этого впадают в состояние тяжелой депрессии. Психические реакции играют решающую роль в образовании данного типа климактерической болезни, но тот факт, что психическое состояние больных улучшается после дачи эстрогенов, указывает на немаловажное значение гуморальных факторов. Нередко наблюдаются бредовые идеи параноидного характера.

Бывают случаи, когда менструации прекращаются внезапно, но чаще всего различные расстройства менструации уже за несколько месяцев или лет указывают на приближение менопаузы. Часто бывает, что после более продолжительного прекращения менструации снова возвращаются на 1—2 года. Перед менопаузой нередко наблюдаются ановуляторные циклы в течение 1—2 лет.

Женщина с нормальной психикой привыкает к постепенному угасанию полового интереса. В некоторых случаях половое сношение становится для них страданием, что связано помимо психических факторов еще и с атрофией и ранимостью влагалищного эпителия. У части женщин на самом деле наступает описанный многими писателями «опасный возраст», когда либидо настолько усиливается, что они, ни о чем не думая, готовы на все. Влагалищный зуд тоже принимает участие в поддержании постоянного полового возбуждения. Безудержное поведение этих

женщин может быть связано еще и с начинающимся склерозом мозговых сосудов.

Физикальное обследование. Большинство женщин сильно полнеет во время климактерия. Ожирение проявляется по двум типам: один касается области вертелов и таким образом носит характер гипоовариального ожирения, другой представляет собой «опоясывающее» ожирение по типу адренокортикотропной гиперфункции. Кожа сухая, морщинистая и вялая. Выпадают волосы на лобке, в подмышечной впадине, больные лысеют. С другой стороны, появляются грубые волосы на подбородке и над верхней губой. Объем грудных желез уменьшается, они становятся «дряблыми», и понижается возбудимость грудных сосков. В других случаях отлагается большое количество жиров в грудных железах, вызывая их увеличение (псевдогипертрофия). Нередко отмечается болезненность грудной железы (масталгия) или узловатость желез (mastitis fibrosa cystica). Последний спонтанно подвергается обратному развитию по истечении 1—2 лет после наступления менопаузы. Всегда надо тщательно искать канцероматозные узлы в грудных железах. Уменьшается количество жировой подушки больших срамных губ, атрофируются малые губы. Нередко наблюдаются крауроз влагалища и лейкоплакия. Влагалищный эпителий приобретает серовато-розовый цвет, уменьшается его секреторная работа, возникают изъязвления. Влагалище суживается. Матка уменьшается и уплотняется. Миоматозные узлы, если таковые были, сморщиваются. Придатки уменьшаются.

В половине всех случаев повышается кровяное давление. Сердце умеренно увеличивается влево. Часто отмечается тахикардия, которая может быть признаком гипертиреоза. Иногда можно наблюдать настоящие приступы пароксизмальной тахикардии. «Приливы» больных являются не только субъективными жалобами, т. к. сопровождаются покраснением кожи! Вазомоторные нарушения обнаруживаются ознобами, потливостью. Климактерические ознобы рассматриваются как явления функционального характера. С тех пор, как нами был описан синдромокомплекс под названием ангины вазомоторного центра (Юлес, 1937), проявляющийся ознобом без повышения температуры, тахикардией и повышением кровяного давления, мы считаем возможным, что за климактерическими ознобами кроются органические сосудистые изменения.

Изменения со стороны электрокардиограммы связаны с сопутствующим артериосклерозом (склерозом венечных сосудов), а не самим климаксом.

Рентгеновское исследование костей часто обнаруживает остеопороз на почве дефектов минерализации и разрыхления костного матрикса. Часто наблюдаются остеоартритические изменения и «сухое» воспаление, далее, бурсит правого плечевого сустава.

Из данных лабораторного исследования укажем на диабетовидный характер сахарных кривых, на повышение уровня йода крови и повышение основного обмена.

Исследование содержания гормонов мочи дает ценную помощь в диагностике климактерической болезни, но надо знать, что вспышки не хуже биологического анализа мочи указывают на усиленную секрецию фолликулостимулирующего гормона. Концентрация фолликулостимулирующего гормона в крови тоже повышается, усиленное его выделение может продолжаться до глубокой старости в знак первичной овариальной гипофункции (Цондек, 1930; Албрайт, 1936). После менопаузы можно обнаружить эстрин

в моче еще в течение нескольких лет. Эстрин, по всей вероятности, происходит из коры надпочечников (Цондек, 1931; Флуманн, 1944). Наличие прегнандиола в моче указывает на то, что овуляция еще до некоторой степени продолжается. Выделение 17-кетостероидов либо нормальное, либо умеренно усиливается (Фрейзер и сотр., 1941; Хемблен и сотр., 1941). Часто усиливается выделение тиреотропного гормона (Грумбрехт, 1935).

Диагноз климактерической болезни основывается на данных анамнеза и на наличии приливов. В случае раннего климактерия порой очень трудно поставить правильный диагноз. Вышеприведенные признаки большей частью направляют ход мышления на правильный путь.

В основе климактерической болезни лежит постепенное, физиологическое прекращение овариальной функции с последующей гиперфункцией передней доли гипофиза. Гиперфункция касается многих т. н. тропных гормонов и в первую очередь тиреотропного гормона, в результате чего во время климакса часто возникает гипертиреоз. Во время климактерического периода иногда наблюдается умеренное расширение турецкого седла — знак гиперфункции аденогипофиза. Частое возникновение синдрома Морганьи находит объяснение в гиперфункции всей передней доли.

Гипертиреоз и синдром Морганьи должны быть распознанными и лечеными, как последствия климактерической болезни, а не дифференцированные от нее заболевания.

IV. ЭНДОМЕТРИОЗЫ

(Аденомиозы)

Сущность заболевания сводится к наличию эктопически расположенного эндометрия в яичнике, стенке матки или в любом месте организма. Это не эндокринное заболевание, но тот факт, что под влиянием соответствующих половых гормонов эндометрий подвергается таким же циклическим изменениям, как нормальный эндометрий, далее, что овариальная форма заболевания может тормозить работу яичника, дают основания разбирать данное заболевание среди эндокринных заболеваний.

Заболевание встречается чаще всего в возрасте от 30 до 50 лет (Кин и сотр., 1930; Пейн, 1940; Дженкинсон и сотр., 1943; Фаллон, 1946). У лиц моложе 20 лет заболевание встречается чрезвычайно редко.

Причина заболевания неизвестна. На сей счет имеется целый ряд теорий. Наиболее правдоподобным кажется предположение о том, что во время менструации кусочки эндометрия попадают через трубу в яичники или другие органы малого таза. Данная теория не может дать объяснения тому, как попадают кусочки эндометрия в отдаленные лимфатические узлы легких или рук. Для этого необходимо предполагать возможность лимфогенного или гематогенного распространения (Халбан, 1924). Некоторые считают, что зародышевый эпителий брюшины или яичника может превращаться под влиянием воздействия гормонов путем метаплазии в эндометриальную ткань (Ивановф, 1898). Заболевание чаще встречается у женщин, которые в течение 5 лет не были беременными (Хейдон, 1942; Мейгс, 1942).

Гормональное воздействие вызывает циклические изменения эктопического эндометрия. Если кровоизлияние ретинируется, то образуются т. н. шоколадные кисты. Эти кисты могут проникать в полость брюшины, или

в пузырь. Во время беременности эндометриоз не причиняет клинических симптомов. По-видимому, для эндометриоза необходимо наличие эстрогенов.

Эндометриомы представляют собой коричневые кисты диаметром от нескольких миллиметров до 10 сантиметров. Они могут быть обнаружены на обоих яичниках. Эндометриомы матки могут инфильтрировать стенку матки, напоминая миоматозные узлы. Нередко наблюдается распространение эндометриом по всей брюшине, вызывая сращение близлежащих органов. Под микроскопом наблюдается та же картина, как при исследовании нормального эндометрия и «менструации» тоже возникают ежемесячно. Иногда эндометриомы могут злокачественно перерождаться.

Среди жалоб больных на передний план выступают различные жалобы, связанные с расстройством менструации (Скотт и сотр., 1950). Часто наблюдаются затяжные, профузные и болезненные менструации. Менструальная кровь обычно имеет коричневый цвет (дегтярный). За «викарными» менструациями нередко кроется эндометриоз. В период между менструациями нередко отмечаются коричневые бели. Бесплодность является частой жалобой больных. Больные жалуются на боли в нижней части живота, паховой области, области мочевого пузыря, крестцовой области и на боли в прямой кишке во время стула. Наблюдаются частое и болезненное мочеиспускание, боли над лонной костью, запоры, вздутие живота, рвоты и головные боли.

Физкальное обследование. При гинекологическом исследовании обнаруживается болезненность придатков. Иногда, особенно в предменструальный период, прощупываются узелки в стенке влагалища, прямой кишки, матки и в различных местах малого таза. Органы малого таза нередко фиксированы.

Ирригоскопия и ректоскопия обнаруживают сужение просвета кишечника. Кишечник неподвижный, болезненный, но слизистая оболочка кишечника не изменена.

При цистоскопии можно отчетливо видеть эндометриому мочевого пузыря (О'Конор и сотр., 1945; Окули и сотр., 1946). Эндометриальная биопсия может обнаружить внутренний аденомиоз.

При постановке диагноза мы принимаем во внимание данные анамнеза, вышеперечисленные признаки, данные эндометриальной биопсии, пробной пункции Дугласова пространства. В анамнезе очень важно, что дисменоррея больных начиналась не с появления первых месячных, что боли в нижней части живота усиливаются перед менструацией или после нее.

Эндометриозы должны быть дифференцированы от различных меноррагий, дисменоррей, хронических воспалений в малом тазу и от опухолей яичника, пузыря, тонкого и толстого кишечника, далее, от миомы. В случае кровоизлияния в брюшную полость очень трудно дифференцировать эндометриозы от острого аппендицита, торзионной овариальной кисты или разрыва при внематочной беременности.

Литература

- Adler J. — Bell, G. H., The Effect of Progesterone on the Guineapig Uterus. J. Physiol. 102. 1943.
Poc. physiol. Soc. 9. (1943).
Albright, F., Studies on Ovarian Dysfunction; Menopause. Endocrinology 20, 24 (1936).
Albright, F. — Smith, P. H. — Fraser, R., Syndrome Characterized by Primary Ovarian Insufficiency and Decreased Stature; Report of 11 Cases with Digression on Hormonal Control of Axillary and Pubic Hair. Amer. J. med. Sci. 204, 625 (1942).

- Albright, F.—Reifenstein, E. C. jun., The Parathyroid Glands and Metabolic Bone Disease; Selected Studies. The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1948.
- Allen, E.—Doisy, E. A., An Ovarian Hormone; Preliminary Report on its Localization, Extraction and Partial Purification and Action in Test Animals. JAMA 81, 819 (1923).
- Allen, E.—Francis, B. F.—Robertson, L. L.—Collage C. E.—Johnston, C. G.—Doisy, E. A.—Kountz, W. B.—Gibson, H. V., The Hormone of the Ovarian Follicle; its Localisation and Action in Test Animals and Additional Points Bearing upon the Internal Secretion of the Ovary. Amer. J. Anat. 34 133 (1924).
- Allen, E.—Pratt, J. P.—Doisy, E. A., The Ovarian Follicular Hormone; its Distribution in Human Genital Tissues. JAMA 85, 399 (1925).
- Allen, E.—Diddle, A. W., Ovarian Follicular Hormone Effects on Ovaries. Amer. J. Obstet. Gynec. 29, 83 (1935).
- Allen, E.—Gardner, W. U., Cancer of Cervix of Uterus in Hybrid Mice Following Longcontinued Administration of Estrogen. Cancer Res. 1, 359 (1941).
- Allen, W. M., Physiology of Corpus Luteum: Interrelationship of Oestrin and Corpus Luteum as Determined by their Effects in Adult Rabbit. Amer. J. Physiol. 100, 650 (1932).
- Allen, W. M.—Meyer, R. K., Physiology of Corpus Luteum; Inhibition of Oestrin by Progesterin-Containing Extracts of Corpus Luteum. Anat. Rec. 61, 427 (1935).
- Ask-Upmark, M. E., Le corps jaune est-il nécessaire pour l'accomplissement physiologique de la gravidité humaine. Acta obstet. gynec. scand. 5, 211 (1926).
- Astwood, E. B., Regulation of Coprus Luteum Function by Hypophyseal Luteotrophin. Endocrinology 28, 309 (1941).
- Atkinson, W. B.—Engle, E. T., Studies on Endometria Alkaline Phosphatase During Human Menstrual Cycle and in Hormonetreated Monkey. Endocrinology 40, 327 (1947).
- Atria, A.—Sanz, R.—Donoso, S., Necropsy Study of a Case of Turner's Syndrome; Case Report. J. clin. Endocr. 8, 397 (1948).
- Ball, T. L.—Javert, C. T., Fertility and Dysgerminoma Ovarii. J. clin. Endocr. 8, 694 (1948).
- Barnes, B. O.—Regan, J.—Nelson, W. O., Improvement in Experimental Diabetes Following Administration of Amniotin. JAMA 101, 926 (1933).
- Barr, M. L.—Carr, Cytogenetics in Sexanomalies. Canad. Med. Ass. J. 83, 979 (1960).
- Batley, R., Normal Ovariectomy-Case. Atlanta M. and S. J. 10, 321 (1872).
- Beatson, G. T., On the Treatment of Inoperable Cases of Carcinoma of the Mamma: Suggestions for a New Method of Treatment, with Illustrative Cases. Lancet 2, 162 (1896).
- Ber, A., Case of Dysgerminoma Ovarii Tested Hormonally. Acta med. scand. 133, 411 (1949).
- Bickers, W., Effect of Progesterone on Uterine Contractions. Amer. J. Obstet. Gynec. 43, 663 (1942).
- Blanchard, E. W.—Stebbins, R. B., Effects of Oral and Parenteral Administration of New Synthetic Estrogen, Benzesterol in Rat. Endocrinology 36, 297 (1945).
- Bloch, K., Biological Conversion of Cholesterol to Pregnandiol. J. biol. Chem. 157, 661 (1945).
- Blumenfeld, C. M., Effects of Ovariectomy on Adrenal Glands of Albino Rat. Endocrinology 24, 723 (1939).
- Böttlin, R., Ueber Zahnentwicklung in Dermoidcysten des Ovariums. Virchows Arch. path. Anat. 115, 493 (1889).
- Brown, W. E.—Bradbury, J. T., Study of Physiologic Action of Human Chorionic Hormone; Production of Pseudopregnancy in Women by Chorionic Hormone. Amer. J. Obstet. Gynec. 53, 749 (1947).
- Browne, O., Survey of 113 Cases of Primary Dysmenorrhea Treated by Neurectomy. Amer. J. Obstet. Gynec. 57, 1053 (1949).
- Bruck, J.—Dancaster, C. P.—Jackson, W. P. U., Granulosa-Cell Tumours Causing Precocious Puberty. Oestrogen Fractionation in Two Patients. Brit. Med. J. II, 26 (1960).
- Bulbrook, R. D.—Greenwood, F. G., Persistence of Urinary Estrogen Excretion after Oophorectomy. Brit. Med. J. I, 663 (1957).
- Burrows, H., Occurrence of Scrotal Hernia in Mice under Treatment with Oestrin. Brit. J. Surg. 21, 507 (1934).
- Burrows, H., Influence of Oestrogenic Compounds in Causing Hernia and Descent of Testis in Mice. Brit. J. Surg. 23, 658 (1936a).
- Burrows, H., Comparison of Changes Induced by some Pure Oestrogenic Compounds in Mammas and Testes of Mice. J. Path. Bact. 42, 161 (1936b).
- Burrows, H., Changes Induced by Oestrogens in Adrenals of Male Mice. J. Path. Bact. 43, 121 (1936c).
- Burrows, H., Changes Induced by Oesterone in Bulbo-Urethral (Cowper's) Gland of Male Mouse. J. Path. Bact. 44, 481 (1937).

- Burrows, H., Effect of Testosterone on Nipples of Pregnant Mice. *J. Path. Bact.* 45, 311 (1937).
- Burrows, H., Spontaneous Uterine and Mammary Tumours in Rabbit. *J. Path. Bact.* 51, 385 (1940).
- Burrows, H., Biological Actions of Sex Hormones. 2nd ed. Cambridge 1949.
- Canelo, C. K.—Lisser, H., Case of Arrhenoblastoma which Simulated Cushing's Disease. *Endocrinology* 24, 838 (1939).
- Cantarow, A.—Rakoff, A. E.—Paschkis, K. E.—Hansen, L. P.—Walling, A. A., Excretion of Estrogen in Bile. *Endocrinology* 31, 515 (1942).
- Cantarow, A.—Paschkis, K. E.—Rakoff, A. E.—Hanson, L. P., Studies on Inactivation of Estradiol by Liver. *Endocrinology* 33, 309 (1943).
- Carnes, W. H., Androgenic Assay of Human Fetal Adrenal. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 45, 502 (1940).
- Castillo, E. B.—Del Balze, F. A.—De La—Argonz, J., Syndrome of Rudimentary Ovaries with Estrogenic Insufficiency and Increase in Gonadotropins. *J. clin. Endocr.* 7, 385 (1947).
- Chiari, J. B.—Braun, C.—Spaeth, J., *Klin. der Geburtsh. u. Gynäk.* Erlangen. 1852/55. Enke.
- Chiodi, H., Relationship between Thymus and Sexual Organs. *Endocrinology* 26, 107 (1940).
- Clausen, H. J., Atrophy of Adrenal Cortex Following Administration of Large Amounts of Progesterone. *Endocrinology* 27, 989 (1940).
- Cole, R. K.—Furth, J., Experimental Studies on Genetics of Spontaneous Leukemia in Mice. *Cancer Res.* 1, 957 (1941).
- Collins, C. G.—Varino, G.—Veed, J. C., Theca Cell Tumors of Ovary. *JAMA* 113, 1634 (1939).
- Corey, E. L., Apparent Sex-Specificity in Action of Progesterone on Adrenalectomized Cats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 41, 397 (1939).
- Davis, M. E.—Fugo, N. W., Effects of Various Sex Hormones on Excretion of Pregnanediol Early in Pregnancy. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 65, 283 (1947).
- Davis, M. E.—Plotz, J. E., Progesterone, the Pregnancy Hormon. *Fertility and Sterility* 8, 603 (1957).
- Davis, M. E.—Plotz, J. E., The Metabolism of Progesterone and its Clinical Use in Pregnancy. *Recent Progress in Hormone Research* 13, 347 (1957).
- Dempsey, E. W.—Uotila, M., *Endocrinology* 27, 573 (1940):—*цит. Geness, G. S. (Über die neurale Regulation der endokrinen Drüse.)* 37, 44 (1954).
- Dempsey, E. W.—Bassett, D. L., Observations on Fluorescence, Birefringence and Histochemistry of Rat Ovary during Reproductive Cycle. *Endocrinology* 33, 384 (1943).
- Dempsey, E. W.—Wisklocki, G. B., Histochemical Contributions to Physiology. *Physiol. Rev.* 26, 1 (1946).
- Dockerty, M. B., Theca Cell Tumors of Ovary; Report of 10 Cases. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 39, 434 (1940).
- Dodds, E. C.—Goldberg, L.—Lawson, W.—Robinson, R., Oestrogenic Activity of Certain Synthetic Compounds. *Nature (Lond.)* 141, 247 (1938).
- Dodds, E. C.—Goldberg, L.—Lawson, W.—Robinson, R., Synthetic Oestrogenic Compounds Related to Stilbene and Dyphenylæthane. *Proc. roy. Soc. Med.* 127, 140 (1939).
- Dougal, D., Ovarian Arrhenoblastoma. *Brit. med. J.* 2, 1220 (1936).
- Douglass, M., Corpus Luteum of Pregnancy; Persistence of Pregnancy after Excision of Corpus Luteum in Early Weeks. *Surg. Gynec. Obstet.* 52, 52 (1931).
- Douglass, M., Masculinizing Tumor of Ovary of Adrenal Type. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 53, 190 (1947).
- Dowling, J. T.—Freinkel, N.—Inghar, S. H., Thyroxine-Binding by Serum of Pregnant Women. *J. Clin. Endocrinol.* 16, 280 (1956).
- Dowling, J. T.—Freinkel, N.—Inghar, S. H., Effect of Diethylstilbestrol on Binding of Thyroxine in Serum. *J. Clin. Endocrinol.* 16, 1491 (1956).
- Dyke, H. B.—van—Ch'en, G., Observation on Biochemistry of Genital Tract of Female Macaque Particular During Menstrual Cycle. *Amer. J. Anat.* 58, 473 (1936).
- Ellison, E. T.—Bruch, J. C., Effect of Estrogenic Substances upon Pituitary Adrenals and Ovaries. *Endocrinology* 20, 746 (1936).
- Emery, F. E.—Greco, P. A., Comparative Activity of Desoxycorticosterone Acetate and Progesterone in Adrenalectomized Rats. *Endocrinology* 27, 473 (1940).
- Emmens, C. W., Response of Fowl to Massive Dosage of Oestrone and Testosterone. *J. Physiol.* 92 (Proc. physiol. Soc.) 27 (1938).
- Engelhart, E., Über die Wirkung von Nebennierenrindenextrakt auf den Uterus. *Klin. Wschr.* 9, 2114 (1930).

- Engle, E. T. — Grafts, R. C., Uterine Effects from Single Treatments of Stilboestrol and Ethinyl-estradiol in Monkeys. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 42, 293 (1939).
- Evans, H. M., The Harvey Lectures. Philadelphia, 1923/24. Series XIX. 212. — цит. Burrows, H., Biological Actions of Sex Hormones. Cambridge 1949.
- Falconer, B., Investigations into Uterine Mucosa; Pathological und Clinical Classification of Metrophathia Haemorrhagica. *Acta obstet. gynec. scand. (Suppl. 5.)* 27, 1 (1947).
- Fallon, J., Endometriosis in Youth. *J. amer. Ass.* 131, 1405 (1946).
- Farkas, K. — Fekete, S., The Importance of Blood Supply to the Bloodvessels in the Starting and Stopping of Menstruation. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 2, 181 (1951a).
- Farkas, K. — Fekete, S., The Significance of the Vascular Supply in the Pathogenesis of Irregular Uterine Bleeding. *Acta med. Acad. Sci. hung.* 2, 269 (1951b).
- Fehér, L. — Györy, Gy. — Less, E. — László, J., Familiárisan együttesen előforduló pseudohermaphroditismus femininus és hyperthecosis ovarii (Случай совместной встречаемости женского псевдогермафродитизма и гипертекоза яичника в одной семье). *Orv. Hetilap* 98, 1411 (1957).
- Fellner, O. O., Über die wirksamen Substanzen des Corpus luteum und der Plazenta. *Dtsch. med. Wschr.* 1, 1369 (1924).
- Ferin, J., A New Substance with Progestational Activity; Comparative Assays in Ovariectomized Women: Clinical Results. *Acta Endocr.* 22, 303 (1956).
- Fleischmann, W. — Fried, I. A., Studies on Mechanism of Hypercholesterolemia and Hypercalcemia Induced by Estrogen in Immature Chicks. *Endocrinology* 36, 406 (1945).
- Fruhmann, C. F., Endocrine Theories of Dysmenorrhoea. *Endocrinology* 23, 393 (1938).
- Fruhmann, C. F., Hormonal Relations of Menopausal Symptoms. *J. clin. Endocr.* 4, 586 (1944).
- Folley, S. J. — Malpress, F. H., „Hormonal Control of Mammary Growth”. In *The Hormones* (Edit. G. Pincus — K. V. Thimann) Vol. 1. New York, Academic Press Inc. 1948. 695.
- Ford, C. E. — Jones, K. W. — Polani, P. E. — Almeida, J. C. — Briggs, J. H., A Sex Chromosome Anomaly in a Case of Gonadal Dysgenesis (Turner's Syndrome). *Lancet* 1, 711 (1959).
- Foss, G. L., Intersex States. *Brit. Med. J.* II, 1907 (1960).
- Fraenkel-Conrat, H. L. — Herring, V. V. — Simpson, M. E. — Evans, H. M., Mechanism of Action of Estrogens on Insulin Content of the Rat's Pancreas. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 48, 333 (1941).
- Frank, R. T. — Bouham, C. D. — Gustavson, R. G., A New Method of Assaying the Potency of the Female Sex Hormone upon its Effect on the Spontaneous Contraction of the Uterus of the White Rat. *Amer. J. Physiol.* 74, 395 (1925).
- Fraser, R. W. — Forbes, A. P. — Albright, F. S. — Solkowitch, H. — Reifenstein Jr. E. C., Colorimetric Assay of 17-Ketosteroids in Urine; Survey of Use of this Test in Endocrine Investigation, Diagnosis and Therapy. *J. clin. Endocr.* 1, 234 (1941).
- Gaakenstroom — De Jongh, S. E., Some Effects of Testosterone and Oestrone on Rat's Ovary. *Acta brev. neerl. Physiol.* 10, 77 (1940).
- Gadd, C. B. — Hellsten, H. — Knutson, F., Masculinovoblastoma (Adrenal-like Tumour). A Rare Virilizing Ovarian Tumour. *Acta Obst. Gynec. Scand.* 39, 239 (1960).
- Gardner, W. U. — Strong, L. C., Strain-limited Development of Tumors of Pituitary Gland in Mice Receiving Estrogens. *Yale J. Biol. Med.* 12, 543 (1940).
- Gaunt, R. — Hays, H. W., Life-Maintaining Effect of Crystalline Progesterone in Adrenalectomized Ferrets. *Science* 88, 576 (1938).
- Geist, S. H. — Gaines, J. A., Theca Cell Tumors. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 35, 39 (1938).
- Geist, S. H. — Gaines, J. A., Diffuse Luteinization of Ovaries Associated with Masculinization Syndrome. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 43, 975 (1942).
- Geist, S. H. — Spielman, F., Endocrine Tumors of the Ovary. *J. clin. Endocr.* 3, 281 (1943).
- Генес, С. Г., О центрально-нервном механизме действия гормонов. *Усп. совр. биол.* 35, 2, 229 (1953).
- Генес, С. Г. — Лесной, Н. Г. — Коган, И. А., Врач. дело 1952, 5. цит. Генес, С. Г., О центрально-нервном механизме действия гормонов. *Усп. совр. биол.* 35, 2, 229 (1953).
- Glass, S. J. — Edmondson, H. A. — Soll, S. N., Sex Hormone Changes Associated with Liver Disease. *Endocrinology* 27, 749 (1940).
- Goldberg, M. B. — Maxwell, A. F., Bilateral Arrhenoblastoma without Masculinization. Adenoma Testiculare of Pick. *J. clin. Endocr.* 7, 456 (1947) (Abstract).
- Goldberg, M. B. — Maxwell, F. — Smith, P. M., Three Unusual Endocrinopathies Associated with Ovarian Pathology; Precocious Puberty; Virilism. *J. clin. Endocr.* 7, 11 (1947).
- Goldman, M. L. — Schroeder, H. A. — Fletcher, P. H., Coarctation of the Aorta Associated with Abnormal Digits, Ovarian Insufficiency and Shortness of Stature. *J. clin. Endocr.* 9, 622 (1949).

- Goldzieher, M. A. — Adler, M. S., Estrogen Treatment in Female Eunuchoid. *J. clin. Endor.* 1, 349 (1941).
- Gottschalk, S., Ein neuer Typus einer kleincystischen bösartigen Eierstockgeschwulst. *Arch. Gynäk.* 59, 676 (1899).
- Greene, H. J. — Lapp, W. A., Adrenal Test Tumor of Ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 47, 63 (1944).
- Greene, R. R. — Burill, M. W. — Ivy, A. C., Progesterone in Androgenic. *Endocrinology* 24, 351 (1939).
- Greenwood, F. G. — Bulbrook, R. D., Effect of Hypophysectomy on Urinary Estrogen in Breast Cancer. *Brit. Med. J.* 1, 666 (1957).
- Greig, K. A., Uterine Motility Cycle in Guinea-Pig. *Amer. J. Physiol.* 125, 547 (1939).
- Grumbach, M. M. — Van Wyk, J. J. — Wilkins, L., Chromosomal Sex in Gonadal Dysgenesis. *J. Clin. Endocr. Metab.* 15, 1161 (1955).
- Grumbrecht, P., Die Ausscheidung thyreotrop wirksamer Substanz im Harn klimakterischer Frauen. *Zbl. Gynäk* 59, 1331 (1935).
- Hain, A. M., Unusual Case of Precocious Puberty Associated with Ovarian Dysgerminoma. *J. clin. Endocr.* 9, 1349 (1949).
- Halban, J., Hysteroid metastatica (die lymphogene Genese der sog. Adenofibromatosis heterotopica). *Wien. klin. Wschr.* 37, 1205 (1924).
- Hamblen, E. C. — Cuyler, W. K. — Baptist, M., Urinary Excretion of 17-Ketosteroids in Ovarian Failure during Climacteric and after Artificial Menopause. *J. clin. Endocr.* 1, 777 (1941).
- Hammond, J., On the Causes Responsible for the Developmental Progress of the Mammary Glands in the Rabbit during the Latter Part of Pregnancy. *Proc. roy. Soc. Med.* 89, 534 (1917).
- Hammond, J. jun. — Day, F. T., Oestrogen Treatment of Cattle; Induced Lactation and other Effects. *J. Endocr.* 4, 53 (1944).
- Harne, O. G. — Painter, E. E., Study of Spontaneous Activity in Excised Uterus of Rat with Particular Reference to Role of Ovary and Inherent Characteristics of Uterine Muscle. *Amer. J. Physiol.* 105, 566 (1933).
- Haus, L. W. — Goldzieher, J. W. — Hamblen, E. C., Dysmenorrhea and Ovulation; Correlation of Effect of Estrogen Therapy on Pain, the Endometrium and Basal Body Temperature. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 54, 820 (1947).
- Haydon, G. B., Study of 569 Cases of Endometriosis. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 43, 704 (1942).
- Heinemann, M. — Johnson, C. E. — Mane, B., The Serum-precipitable Iodine in Pregnancy. *J. Clin. Invest.* 27, 91 (1948).
- Heller, E. L. — Spoehr, L., Struma ovarii. *Arch. Path.* 41, 445 (1946).
- Hertig, A. T., Aging Ovary. (Preliminary note.) *J. clin. Endocr.* 4, 581 (1944).
- Hertz, R., Interference with Estrogen-induced Tissue Growth in Chick Genital Tract by Folic Acid Antagonist. *Science* 107, 300 (1948).
- Hirst, D. V. — Hamblen, E. C. — Cuyler, W. K., Rationale of Estrogenic Therapy in Functional Dysmenorrhea. *J. clin. Endocr.* 2, 442 (1942).
- Hisaw, F. L. — Lendrum, F. C., Squamous Metaplasia in Cervical Glands of Monkey Following Oestrin Administration. *Endocrinology* 20, 228 (1936).
- Hisaw, F. L. — Greep, R. O. — Fevold, H. L., Effects of Progesterone on Female Genital Tract After Castration Atrophy. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 36, 840 (1937).
- Hoening, E. — Warner, M. P., Full-Term Pregnancy After Removal of Remaining Ovary at Five Months of Gestation. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 48, 431 (1944).
- Hohlweg, W. — Junkmann, K., Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. *Klin. Wschr.* 11, 321 (1934).
- Hohlweg, W., Veränderungen des Hypophysenvorderlappens und des Ovariums nach Behandlung mit großen Dosen von Follikelhormon. *Klin. Wschr.* 13, 92 (1934).
- Hohlweg, W., Über die Bedeutung der Regulation der peripheren Hormondrüsen im Hinblick auf eine praktische Hormontherapie. *Dtsch. Gesundheitsw.* 11, 245 (1956).
- Hooker, C. W. — Gardner, W. U. — Pfeiffer, C. A., Testicular Tumors in Mice Receiving Estrogens. *JAMA* 115, 443 (1940).
- Hooker, C. W. — Pfeiffer, C. A., Effects of Sex Hormones upon Body Growth, Skin, Hair and Sebaceous Glands in Rat. *Endocrinology* 32, 69 (1943).
- Howard, E. — Gengradom, S., Effects of Ovariectomy and Administration of Progesterone on Adrenal x-zone and Uterus. *Endocrinology* 26, 1048 (1940).
- Huffman, M. N. — Thayer, S. A. — Doisy, E. A., Isolation of α -dyhydrotheelin from Human Placenta. *J. biol. Chem.* 113, 567 (1940).
- Hundley, J. M. jun. — Diehl, W. K. — Diggs, E. S., Hormonal Influences upon Ureter. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 44, 858 (1942).

- Hurxthal, L. M. — Hare, H. F., Bone Changes in Primary Hypogonadism. *Radiology* 32, 521 (1939).
- Hurxthal, L. M. — Musulin, N., *Clinical Endocrinology*. J. B. Lippincott Comp. Philadelphia 1953.
- Ingle, D. J., Diabetogenic Effect of Stilbestrolin in Force-fed Normal and Partially Depancreatized Rats. *Endocrinology* 29, 838 (1941).
- Ingle, D. J., Diabetogenic Effect of Diethyl-stilbestrol in Adrenalectomized-Hypophysectomized-Partially Depancreatized Rats. *Endocrinology* 34, 361 (1944).
- Isreal, S. L. — Meranze, D. R. — Johnston, C. G., Inactivation of Estrogen by Liver; Observations on Fate of Estrogen in Heart-lung and Heart-lung-liver Perfusion Systems. *Amer. J. med. Sci.* 194, 835 (1937).
- Israel, S. L. — Schneller, O., Thermogenic Property of Progesterone. *Fertil. and Steril.* 7, 53 (1905).
- Iwanoff, N. S., Drüsiges zystengehaltiges Uterusfibromyom kompliziert durch Sarkom und Karzinom (Adenofibromyoma cysticum sarcomatodes carcinomatosum). *Mschr. Geburtsh. Gynäk.* 7, 295 (1898).
- Jenkinson, E. L. — Brown, W. H., Endometriosis; a Study of 117 Cases with Special Reference to Constricting Lesions of Rectum and Sigmoid Colon. *JAMA* 122, 349 (1943).
- Jones, G. E. S., Some Newer Aspects of Management of Infertility. *JAMA* 141, 1123 (1949).
- Jost, A., Recherches sur la differentiation sexuelle de l'embryon de lapin. *Arch. Anat. Micr. Morphol. Expér.* 36, 271 (1947).
- Julesz, M., Ein merkwürdiger Fall von Erregung des Vasomotorenzentrums. *Klin. Wschr.* 16, 1548 (1937).
- Julesz, M., A B₁-vitamin és a hypophysis elülsőlebeny közti kapcsolata (Взаимосвязь витамина B₁ с передней долей гипофиза). *Orvostud. Közl.* 3, 333 (1942).
- Julesz, M., Zusammenhang zwischen Vitamin-B₁ und Hypophysenvorderlappen. *Schweiz. med. Wschr.* 73, 41 (1943).
- Julesz, M., Связь между витаминами и гормонами. Доклад. 1947.
- Julesz, M. — Csillag, M. — Ménes, Gy., A B₁-vitamin újabb alkalmazási területei az endokrinológiában (Новые области применения витамина B₁ в эндокринологии). *Orv. Hetilap* 91, 73 (1950).
- Julesz, M. — Winkler, E., Die Wirkung von Aneurin auf die Hypophyse geschlechtsreifer weiblicher Kaninchen. *Schweiz. med. Wschr.* 82, 946 (1952).
- Kahlden, C., Über eine eigenthümliche Form des Ovarialcarcinoms. *Zbl. allg. Path.* 6, 257 (1895).
- Karnaky, K. J., Estrogenic Tolerance in Pregnant Women. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 53, 312 (1947).
- Kaufmann, E., Die Organe und mikroskopische Präparate eines Falles von malignem Chorionepitheliom. *Corres. Bl. schweiz. Arzt.* 30, 306 (1900). — цит. Hurxthal — Musulin, 1953. 892.
- Keene, F. E. — Kimbrough, R. A. jun., Endometriosis; Review Based on Study of 118 Cases. *JAMA* 95, 1164 (1930).
- Kepler, E. J. — Dockerty, M. B. — Priestley, J. T., Adrenal-like Tumor Associated with Cushing's Syndrome (so called) Masculin-Ovoblastoma, Luteoma, Hypernephroma, Adrenal Cortical Carcinoma of Ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 47, 43 (1944).
- Киршенблат, Я. Д., Гормональная и нервная регуляция функции яичников позвоночных. Диссертация. Ленинград 1950.
- Kleine, H. O., Beiträge zur Klinik des Disgerminoma ovarii. *Arch. Gynäk.* 158, 89 (1934).
- Klippel, M. — Feil, A., Un cas d'absence des vertèbres cervicales avec cage thoracique remontant jusqu'à la base crâne (cage thoracique cervicale). *N. iconogr. Salpêtrière Par.* 25, 223 (1912).
- Klotz, H., Extraabdominale Hystero-Cystovariotomie bei einem (wahren) Hermaphroditen. *Arch. klin. Chir.* 24, 454 (1879).
- Knaus, H., Zur Physiologie des Corpus luteum. *Arch. Gyn.* 138, 201 (1929).
- Knight, W. R., III, Theca-cell Tumors of Ovary with Report of 15 Cases and Review of Literature. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 56, 311 (1948).
- Korenchevsky, V. — Dennison, M., Histological Changes in Organs of Rats Injected with Oestrone Alone or Simultaneously with Oestrone and Testicular Hormone. *J. Path. Bact.* 41, 323 (1935).
- Крепс, Е. М., Русск. физиол. журнал 1924, 6. цит. Генес С. Г., 1953.
- Кржышковский, К. П., Тр. Общ-ва врачей СПб, 1908/09. цит. Генес, С. Г., 1953.
- Kunde, M. M. — D'Amour, F. E. — Carlson, A. J. — Gustavson, R. G., Studies on Metabolism; Effect of Estrin Injections on Basal Metabolism, Uterine Endometrium; Lactation, Mating and Maternal Instincts in Adult Dog. *Amer. J. Physiol.* 95, 630 (1930).

- Kuzell, W. C. — Cutting, W. C., Pituitary Mitotic Changes after Administration of Estrogen and after Ovariectomy. *Endocrinology* 26, 537 (1940).
- Lacassagne, A., Apparition de cancers de la mamelle chez la souris mâle, soumise a des injections de folliculine. *C. R. Acad. Sci. (Paris)* 195, 630 (1932).
- Lacassagne, A. — Raynaud, A., Action de l'oestrine sur la zone x et sur le cortex de la surrénale chez a souris. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 124, 1186 (1937).
- Lajos, L. — Páli, K., Újabb adatok a petefészek belsősecretiós működéséhez (Новые данные в отношении внутрисекреторной деятельности яичников). *Magy. Nőorv. Lapja* 14, 65 (1951).
- Lamar, J. K. — Shettles, L. B. — Delfs, E., Cyclic Penetrability of Human Cervical Mucus to permatzoa in vitro. *Amer. J. Physiol.* 129, 234 (1940).
- Lanthier, A., Urinary 17-Ketosteroids in the Syndrome of Polycystic Ovaries and Hyperthyreosis. *J. Clin. Endocrin.* 20, 1587 (1960).
- Laqueur, R. — Hart, P. C. — Jongh, S. E. De, Über weibliches Sexualhormon (Menformon), das Hormon des östrichen Zyklus. III. Bemerkungen zur Eichung, reaktivierender Einfluß auf senile Mäuse: antimasculine Wirkung. *Dtsch. med. Wschr.* 52, 1247 (1926).
- Laqueur, E. — Dingemanse, E. — Hart, P. C. — Jongh, S. E. De, Über das Vorkommen des weiblichen Sexualhormons (Menformon) im Harn von Männern. *Klin. Wschr.* 6, 1859 (1927).
- Лазарев, П. П., Исследования по адаптации. 1947.
- Lathrop, A. E. — Loeb, L., Further Investigations on the Origin of Tumors in Mice. III. On the Part Played by Internal Secretion in the Spontaneous Development of Tumors. *J. Cancer Res.* 1, 1 (1916).
- Lauson, H. — Heller, C. G. — Sevringhaus, E. L., Effect of Graded Doses of Estrin upon Pituitary, Adrenal and Thymus Weights of Mature Ovariectomized Rats. *Endocrinology* 21, 735 (1937).
- Lenz, W., Genetisch bedingte Störungen der embryonalen Geschlechtsdifferenzierung. *Dtsch. Med. Wschr.* 85, 268 (1960).
- Leonard, S. L. — Meyer, R. K. — Hisaw, F. L., Effect of Oestrin on Development of Ovary in Immature Female Rats. *Endocrinology* 15, 17 (1931).
- Lipschütz, A. — Inglesias, R., Multiples tumeurs utérines et extragénitales provoquées par le benzoate d'oestradiol. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 129, 519 (1938).
- Long, C. H. — Ziskind, J. — Strock, A. H., Disgerminoma Occurring in Pseudohermaphrodite. *Surg. Gynec. Obstet.* 73, 811 (1941).
- Longwell, B. B. — McKee, F. S., Excretion of Estrogens in Bile and Urine after Administration of Estrone. *J. biol. Chem.* 142, 757 (1942).
- Lorber, H. — Vesell, M., Estrogenic Determinations in Case of Disgerminoma Ovarii Complicated by Pregnancy. *Endocrinology* 27, 157 (1940).
- Löffler, E. — Priesel, A., Bindegewebige Gewächse des Eierstockes von besonderer Bauart (Fibroma thecocellulare xanthomatodes ovarii). *Beitr. path. Anat.* 90, 199 (1932).
- McBride, Estrogen Excretion Levels in the Normal Postmenopausal Women. *J. Clin. Endocr. Metab.* 17, 1440 (1957).
- McEuen, C. S., Metaplasia of Uterine Epithelium Produced in Rats by Prolonged Administration of Oestrin. *Amer. J. Cancer.* 27, 91 (1936).
- McEuen, C. S. — Selye, H. — Collip, J. B., Some Effects of Prolonged Administration of Oestrin in Rats. *Lancet* 1, 775 (1936).
- McKay, D. G. (Brookline, Mass.) — Robinson, D., Observations on Fluorescence, Birefringence and Histochemistry of Human Ovary during Menstrual Cycle. *Endocrinology* 41, 378 (1947).
- Macht, D. I., Concerning Chemical Nature of Menstrual Toxin. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 57, 251 (1949).
- Makepeace, A. W. — Corner, G. W. — Allen, W. M., Effect Progesterin on in vitro Response of Rabbit's Uterus to Pituitrin. *Amer. J. Physiol.* 115, 376 (1935).
- Marberger, E. — Nelson, W. O., Geschlechtsbestimmung am Zellkern bei geschlechtlichen Anomalien, mit besonderer Berücksichtigung des Klinefelter's Syndroms. *Endokrinologie* 34, 9 (1957).
- Markee, J. E., Menstruation in Ocular Endometrial Transplants. *Anat. Rec. (Am. Assoc. of Anatomists 49. Annual Session. Abstr.)* 55, 66 (1933).
- Markee, J. E., The Morphological and Endocrine Basis for Menstrual Bleeding. — In Progress in Gynaecology. — Edit. J. V. Meigs and S. H. Sturgis. William Heinemann. Med. Books Limited. London 1947.
- Markee, J. E. — Sawyer, C. H. — Hollinshead, W. H., Adrenergic Control of Release of Luteinizing Hormone from Hypophysis of Rabbit. *Recent Progr. Hormone Res.* 2, 117 (1948).

- Markee, J. E., The Morphological and Endocrine Basis for Menstrual Bleeding. — In Progress in Gynecology. Vol. II. (Edit. J. Meigs and S. H. Sturgis.) Grune and Stratton, New York 1950.
- Маркелов, Г. И., Заболевания вегетативной нервной системы. Госмедиздат УССР 1948.
- Martin, S. J., Effect of Certain Endocrine Secretions on the Zone of the Adrenal Cortex of the Mouse. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 28, 41 (1930).
- Mathias, E., Bericht über ein operativ entferntes Arrhenoblastom mit späterer Schwangerschaft; gleichzeitig ein Beitrag zur Lehre von den hormonal-aktiven Gewächsen. Zbl. Gynäk. 57, 449 (1933).
- Meigs, J. V., Medical Progress: Gynecology; Endometriosis. New Engl. J. Med. 226, 147 (1942).
- Meio, R. H. De — Rakoff, A. E. — Cantarow, A. — Paschkis, K. E., Mechanism of Inactivation of α -Estradiol by Rat Liver „in vitro”. Endocrinology 43, 97 (1948).
- Meyer, R., Pathology of Some Special Ovarian Tumors and their Relation to Sex Characteristics. Amer. J. Obstet. Gynec. 22, 697 (1931).
- Moldawer, M. P. — Albright, F. — Benedict, P. H. — Forbes, A. F. — Hennemann, P. H., Eunuchoides with Low Urinary Follicle Stimulating Hormone in the Female: Comparison with this Syndrome in the Male and with the Premenarchal Menopause. J. Clin. Endocrin. Metab. 18, 1 (1958).
- Moore, C. R., Proc. 2nd Internat. Cong. Sex. Res. London. 1930. 293. — цит. Burrows, H., Biological Actions of Sex Hormones. Cambridge University Press. Second edition. 1949.
- Morris, R., Pregnantriol in Urine: Determination as a 17-Ketogenic Steroid. Acta Endocrinol. Kb. 32, 596 (1959).
- Nathanson, I. T. — Towne, L. E. — Aub, J. C., Normal Excretion of Sex Hormones in Childhood. Endocrinology 28, 851 (1941).
- Nelson, W. O. — Overholser, M. D., Effect of Oestrogenic Hormone on Experimental Pancreatic Diabetes in Monkey. Endocrinology 20, 473 (1936).
- Nelson, W. O., Endometrial and Myometrial Changes, Including Fibromyomatous Nodules, Induced in Uterus of the Guinea-pig by Prolonged Administration of Oestrogenic Hormone. Anat. Rec. 68, 99 (1937).
- Novak, E. — Long, J. H., Ovarian Tumors Associated with Secondary Sex Changes; Granulosa Cell Carcinoma and Arrhenoblastoma. JAMA 101, 1057 (1933).
- Novak, E., Granulosa Cell Tumors of the Ovary; a Clinical and Pathological Study of 36 Cases. Amer. J. Obstet. Gynec. 28, 637 (1934).
- Novak, E., Menopausal and Post-Menopausal Anatomic Changes in Uterus and Vagina. J. clin. Endocr. 4, 575 (1944).
- Novak, E., Functioning Tumours of Ovary, with Special Reference to Pathology and Histogenesis. J. Obstet. Gynec. 55, 725 (1948).
- Ockuly, E. A. — Helwig, F. C., Endometriosis of Urinary Pladder with Report of Case. J. Urol. (Baltimore) 55, 464 (1946).
- O'Connor, V. J. — Greenhell, J. P., Endometriosis of Bladder and Ureter. Surg. Gynec. Obstet. 80, 113 (1945).
- Oliver, H. M. — Horne, E. O., Primary Teratomatous Chorionepithelioma of Ovary; Report of Case. New Engl. J. Med. 239, 14 (1948).
- Oliwet, J., Über den angeborenen Mangel beider Eierstöcke, zugleich ein Beitrag zur Frage der Kastration und der Behaarung. Frankfurt. Z. Path. 29, 476 (1923).
- Parkes, A. S., Role of Corpus Luteum in Maintenance of Pregnancy. J. Physiol. 65, 341 (1928).
- Parkes, A. S., Androgenic Activity of the Ovary. — In Rec. Progr. Hormone Res. 5 New York. Academic Press. Inc. 1950. — цит. Paschkis — Rakoff — Cantarow, Clinical Endocrinology 1954.
- Paschkis, K. E. — Rakoff, A. E. — Cantarow, A., Clinical Endocrinology. Cassel and Comp. Limit. London. Toronto. Melbourne. Paul. B. Hoeber. Inc. 1954.
- Patrono, V. Nicolosi, G., A Simple Diagnostic Test in the Stein — Leventhal-Syndrome. Lancet 1, 656 (1960).
- Payne, F. L., Clinical Aspects of Pelvic Endometriosis. Amer. J. Obst. Gynec. 39, 373 (1940).
- Pedersen, J., Virilizing Ovarian Tumors. J. clin. Endocr. 7, 115 (1947).
- Петрова, М. К., Новейшие данные о механизме действия брома на высшую нервную деятельность и о терапевтическом применении их на экспериментальных основаниях. Тр. физиол. лабор. им. акад. И. П. Павлова 6, 1 (1936).
- Pick, L., Das Epithelioma chorioectodermale, ein Beitrag zur Lehre von den congenital angelegten Geschwülsten. Berl. Klin. Wschr. 41, 158 (1904).
- Pick, L., Über Neubildungen am Genitale bei Zwittern, nebst Beiträgen zur Lehre von dem Adenom des Hodens und Eierstockes. Arch. Gynäk. 76, 191 (1905).

- Plotz, J. E., Endokrinologische Untersuchungen bei Menschen mit radioactiven Isotopen. Geburtsh. Frauenh. 17, 581 (1957).
- Polani, P. E.—Hunter, W. F.—Lennarz, E., Chromosomal Sex in Turner's Syndrome with Coarctation of the Aorta. Lancet 267, 120 (1954).
- Portman, K., De l'action de l'hormone du corps jaune sur la durée de la gestation chez la lapine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 115, 89 (1934).
- Potter, E. B., Dysgerminoma of Ovary. Amer. J. Path. 22, 551 (1946).
- Pybus, F. C.—Miller, E. W., Gross Pathology of Spontaneous Bone Tumours in Mice. Amer. J. Cancer. 40, 47 (1940).
- Radnóti, M., Die Wirkung der Belichtung auf das neuroendokrine System. 5, 369 (1955).
- Rakoff, A. E.—Feo, L. G.—Goldstein, I., Biologic Characteristics of Normal Vagina. Amer. J. Obstet. Gynec. 47, 467 (1944a).
- Rakoff, A. E.—Cantarow, A.—Paschkis, K. E.—Hansen, L. D.—Walkling, A. A., Removal of Exogenous Estrogens from Circulation. Endocrinology 34, 370 (1944b).
- Rakoff, A. E.—Paschkis, K. E.—Cantarow, A., Clinical Evaluation of Dienestrol Synthetic Estrogen. J. clin. Endocr. 7, 688 (1947).
- Rakoff, A. E., Hormone Assays. — In Cantarow—Trumper, Clinical Biochemistry (4. ed.) W. B. Saunders Co., Philadelphia and London 1949.
- Randerath, R., Über einen Fall von angeborenem Mangel beider Eierstöcke. Virchows Arch. path. Anat. 254, 798 (1925).
- Raynaud, A.—Frlley, M., Destruction des glandes génitales de l'embryon de souris par une irradiation au moyen des rayons X, à l'âge de treize jours. Ann. Endocrinol (Paris) 8, 400 (1947).
- Rechtman, A. M.—Horwitz, M. T., Congenital Synostosis of Cervicothoracic Vertebrae (Klippel—Feil Syndrome) Amer. J. Roentgenol. 43, 66 (1940).
- Ricard—Accart, Seminome de l'ovaire avec réaction de Brouha positive. Importance de l'étude quantitative de la réaction biologique de la grossesse. Lyon. chir. 34, 215 (1937).
- Richter, C. P.—Hartman, C. G., Effect of Injection of Amniotin on Spontaneous Activity of Gonadectomized Rats. Amer. J. Physiol. 108, 136 (1934).
- Riddle, O., Endocrine Aspects of Physiology of Reproduction. Ann. Rev. Physiol. 3, 573 (1941).
- Ridale, O., Cyclic Changes in Blood Calcium, Phosphorus and Fat in Relation to Egg-Laying and Estrogen Production. Endocrinology 31, 498 (1942).
- Robinson, A. L.—Datnov, M. P.—Jeffcoate, T. N. A., Induction of Abortion and Labour by Means of Oestrin. Brit. med. J. 1, 749 (1935).
- Robson, J. M., Effect of Oestrin on Uterine Reactivity and its Relations to Experimental Abortion and Parturition. J. Physiol. 84, 121 (1935).
- Robson, J. M.—Schönberg, A., Oestrous Reactions, Including Mating Produced by Triphenyl Ethylene. Nature (Lond.) 140, 196 (1937).
- Rogoff, J. M.—Stewart, G. N., Studies on Adrenal Insufficiency; Influence of Pregnancy upon Survival Period in Adrenalectomized Dogs. Amer. J. Physiol. 79, 508 (1927).
- Rogoff, J. M.—Stewart, G. N., Studies on Adrenal Insufficiency; Influence of «Heat» on Survival Period of Dogs after Adrenalectomy. Amer. J. Physiol. 86, 20 (1928).
- Ross, M. A.—Korenchevsky, V., Thymus of Rat and Sex Hormones. J. Path. Bact. 52, 349 (1941).
- Rotchild, I., Effect of Large Doses of Intraneously Administered Progesterone on Gonadotropin Excretion in the Human Female. J. Clin. Endocr. Metab. 17, 754 (1957).
- Rothchild, I.—Fraps, R. M., Induction of Ovulating Hormone Release from Pituitary of Domestic Hen by Means of Progesterone. Endocrinology 44, 141 (1949).
- Sakari Timonen—Esko Purola, Hormonal and Neurovegetative Factors in Myomagenesis. Acta Obst. Gynec. Scand. 39, 163 (1960).
- Saphir, W.—Parker, M. L., Adrenal Virilism. JAMA 107, 1286 (1936).
- Schneider, G. T., «Functioning» Ovarian Tumors. Amer. J. Obst. Gynec. 79, 921 (1960).
- Schürmann, P., Über einen Fall von allgemeinem Infantilismus bedingt durch beiderseitigen Eierstockmangel. Virchows Arch. path. Anat. 263, 649 (1927).
- Scott, R. M. (Baltimore) — Te Linde, R. W., External Endometriosis Scourge of Private-Patient. Ann. Surg. 131, 697 (1950).
- Seckinger, D. L.—Snyder, F. F., Cyclic Changes in the Spontaneous Contractions of the Human Fallopian Tube. Bull. Johns Hopk. Hosp. Bull. Balt. 39, 371 (1926).
- Selye, H.—Collip, I. B.—Thomson, D. L., Effect of Oestrin on Ovaries and Adrenals. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 32, 1377 (1935).
- Selye, H.—Browne, J. S. L.—Collip, J. B., Effect of Large Doses of Progesterone in Female Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 34, 472 (1936).

- Selye, H., Compensatory Atrophy of Adrenals. *JAMA* 115, 2246 (1940).
- Selye, H.—Bassett, L., Diuretic Affect of Progesterone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 44, 502 (1940).
- Selye, H., Atypical Cell Proliferation in Anterior Lobe Adenomas of Estradiol-treated Rats. *Cancer Res.* 4, 349 (1944).
- Selye, H., Textbook of Endocrinology. Montreal, Canada 1947. 260.
- Shereshevski, N. A., A Syndrome of Endocrine Origin. *Am. Rev. Soviet Med.* 7, 337 (1944).
- Sherwood, T. C., Effect of Stilbestrol on Basal Metabolism of Experimental Hyperthyroid Rats. *Endocrinology* 26, 693 (1940).
- Sherwood, T. C., Effect of Estrogenic Substance on Experimentally Hyperthyroid Male Rats. *Endocrinology* 29, 215 (1941).
- Silberberg, M.—Silberberg, R., Effect of Progesterone on Growing Cartilage and Bone in Immature Guinea-Pigs. *Arch. Path. (Chicago)* 31, 85 (1941).
- Schneider, G. T., «Functioning» Ovarian Tumors. *Amer. J. Obst. Gynec.* 79, 921 (1960).
- Simmer, H., Hormonbehandlung während der Schwangerschaft als Ursache eines Pseudohermaphroditismus femininus externus Neugeborener. *Dtsch. Med. Wschr.* 86, 173 (1961).
- Smith, D. E., Adrenal Function Following Ovariectomy in Rat. *Amer. J. Physiol.* 146, 133 (1946).
- Smith, F. G., Pathology and Physiology of Struma Ovarii. *Arch. Surg. (Chicago)* 53, 603 (1946).
- Smith, O. W.—Smith, G. V., Evidence that Menstrual «Toxin» and Canine «Necrosin» are Identical. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 59, 116 (1945).
- Smith, O. W.—Smith, G. V.—Hurwitz, D., Increased Excretion of Pregnandiol in Pregnancy from Diethylstilbestrol with Special Reference to Prevention of Late Pregnancy Accidents. *Amer. Obstet. Gynec.* 51, 411 (1946).
- Somerville, I. F.—Marrian, G. F.—Clayton, B. E., Effect of Diethylstilboestrol on Urinary Excretion of Pregnandiol and Endogenous Oestrogen during Pregnancy. *Lancet* 7, 680 (1949).
- Spencer, J.—D'Amour, F. E.—Gustavson, R. G., Effects of Continued Estrin Injections on Young Rats. *Amer. J. Anat.* 50, 129 (1932).
- Starkey, W. F.—Leathem, J. H., Some Effects of Progesterone on Male and Female Mice. *Amer. J. Physiol.* 135, 567 (1942).
- Stein, I. F.—Leventhal, M. L., Amenorrhea Associated with Bilateral Polycystic Ovaries. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 29, 181 (1935).
- Stein, I. F., Bilateral Polycystic Ovaries; Significance in Sterility. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 50, 385 (1945).
- Sternberg, W. H.—Geskill, C. J., Theca Cell Tumors; with a Report of 12 New Cases and Observations on Possible Etiologic Role of Ovarian Stromal Hyperplasia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 59, 575 (1950).
- Stockard, C. R.—Papanicolaou, G. N., The Existence of a Typical Oestrous Cycle in the Guinea-Pig; with a Study of its Histological and Psychological Changes. *Amer. J. Anat.* 22, 225 (1917).
- Strong, J. A.—Brown, J. B.—Bruce, J.—Douglas, M.—Kloppen, A. I.—Lorraine, J. A., Sex Hormone Excretion after Bilateral Adrenalectomy and Oophorectomy in Patients with Mammal Carcinoma. *Lancet* 272, 955 (1956).
- Struthers, R. A., Post-Menopausal Estrogen Production. *Brit. Med. J.* 1, 1331 (1956).
- Sturgis, S. H.—Albright, F., Mechanism of Estrin Therapy in Relief of Dysmenorrhea. *Endocrinology* 25, 68 (1940).
- Sutherland, A. M., The Histology of the Endometrium in Functional Uterine Hemorrhage; Analysis of 1000 Cases and Review of Literature. *Glasg. med. J.* 30, 1 (1949).
- Szarka (1927) — цит. Julesz, M.: Доклад 1947.
- Szathmáry, Z., Brenner Tumours within Walls of Large Ovarian Cysts. *Magy. Orv. Arch.* 35, 1 (1934).
- Tepperman, J.—Engel, F. L.—Long, C. N. H., Review of Adrenal Cortical Hypertrophy. *Endocrinology* 32, 373 (1943).
- Thorn, G. W.—Harrop, G. A., «Sodium Retaining Effect» of Hormones. *Science* 86, 40 (1937).
- Thorn, G. W.—Engel, L. L., Effect of Sex Hormones on Renal Excretion of Electrolytes. *J. Exp. Med.* 68, 299 (1938).
- Thorn, G. W.—Nelson, K. R.—Thorn, D. W., Study of Mechanism of Edema Associated with Menstruation. *Endocrinology* 22, 155 (1938).
- Tompkins, P., Use of Basal Temperature Graphs in Determining Date of Ovulation. *JAMA* 124, 698 (1944).

- Topkins, P., Histologic Appearance of Endometrium during Lactation Amenorrhea and its Relationship to Ovarian Function. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 45, 48 (1943).
- Traut, H. F. — Bloch, P. W. — Kuder, A., Cyclical Changes in Human Vaginal Mucosa. *Surg. Gynec. Obstet.* 63, 7 (1936).
- Tschernl, E. — Schaffer, W. P., Pubertas precox durch ein Chorionepitheliom des Ovariums. *Zbl. Gynäk.* 63, 2417 (1939).
- Turner, H. H., Syndrome on Infantilism Congenital Webbed Neck and Cubitus Valgus. *Endocrinology* 23, 566 (1938).
- Varney, R. F. — Kenyon, A. T. — Koch, F. C., Association of Short Stature, Retarded Sexual Development and High Urinary Gonadotropin Titres in Women; Ovarian Dwarfism. *J. Clin. Endocr.* 2, 137 (1942).
- Venning, E. M. — Browne, J. S. L., Isolation of Water-Soluble Pregnandiol Complex from Human Pregnancy Urine. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 34, 792 (1936).
- Wade, N. J. — Doisy, E. A., Effects of Crystalline Theelol and Theelin and Extracts of Liquor Folliculi on Male Rats. *Proc. Soc. Exp. Biol. (N. Y.)* 28, 714 (1931).
- Wallis, O., Ein Fall von Dysgerminoma ovarii. *Zbl. Gynäk.* 57, 729 (1933).
- Waugh, D. — Venning, E. H. — McEachern, D., Sympathicotropic (Leydig) Cell Tumor of Ovary with Virilism; Report of Case. *J. Clin. Endocr.* 9, 486 (1949).
- Wilkins, L. — Grumbach, M. M. — Van Wyck, J. J., Chromosomal Sex in «Ovarian Agenesis». *J. Clin. Endocr. Metab.* 14, 1270 (1954).
- Wilkins, L. — Fleischmann, W., Sexual Infantilism in Females; Causes, Diagnosis and Treatment. *J. Clin. Endocr.* 4, 306 (1944).
- Wilson, L. — Kurzrok, R., Uterine Contractility in Functional Dysmenorrhea. *Endocrinology* 27, 23 (1940).
- Winsauer, H. J. — Manning, J. C. jun., Masculinizing Tumor of Ovary; in Postmenopausal Woman. *J. clin. Endocr.* 9, 774 (1949).
- Wollner, A., Physiology of Human Cervical Mucosa. *Surg. Gynec. Obstet.* 64, 758 (1937).
- Woodruff, L. M., Tumors Produced by Estradiol Benzoate in Guinea-Pig. *Cancer Res.* 1, 367 (1941).
- Wrigley, A. J., Dysmenorrhoea. *Lancet* 2, 447 (1949).
- Young, F. G., Influence of Oestrogens on Experimental Canine Diabetes Mellitus. *Lancet* 1, 600 (1941).
- Zander, J. — Müller, H. A., Über die Methylandrostendiolbehandlung während eine Schwangerschaft. *Geburtsh. und Frauenheilk.* 13, 216 (1953).
- Zelle, K., Arrhenoblastoma of Ovary. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 55, 869 (1948).
- Zemke, E. E. — Herrel, W. E., Bilateral Granulose Cell Tumors; Successful Removal from Child 14 Weeks of Age. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 41, 704 (1941).
- Zoltán, I. — Csillag, M. — Váczy, L. — Méhes, Gy. — Sándor, T. — Gonda, Gy., Az oestrogenek és a petefészek szerepe a carcinogenesisben (Роль эстрогенов и яичников в канцерогенезе). *Magy. Nőorv. Lapja* 15, 193 (1952).
- Zondek, B., Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens: Follikelreifungshormon (Prolan A) — Klimakterium — Kastration. *Klin. Wschr.* 9, 393 (1930).
- Zondek, B., Über die Hormone des Hypophysenvorderlappens; die Ausscheidung des Follikelreifungshormons (HVH-A) im mensuellen Cyclus; der Einfluß der Ovarialtransplantation und der Sexualhormone auf die Ausscheidung des Follikelreifungshormon (HVH-A) nach Kastration. *Klin. Wschr.* 10, 2121 (1931).
- Zondek, B. — Friedmann, M., Are there Cyclical Changes in Human Vaginal Mucosa? *JAMA* 106, 1051 (1936).
- Zondek, B., Clinical and Experimental Investigations on the Genital Functions and their Hormonal Regulation. The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1941.

ПАТОЛОГИЯ ПЛАЦЕНТЫ И ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ПЛАЦЕНТЫ

Плацента у большинства млекопитающих образуется во время беременности и выполняет разносторонние функции, обеспечивая тем самым развитие плода в материнском организме до рождения, когда плод отрывается от материнского организма и начинает самостоятельную жизнь. Плацента приносит плоду питательные материалы, кислород, материнские гормоны и уносит продукты обмена веществ плода, далее, вырабатывает в большом количестве гормоны и ферменты, которые в одинаковой степени помогают матери и плоду. Как эндокринная железа, плацента до некоторой степени соединяет в себе функции аденогипофиза, яичника и отчасти коры надпочечника («трех половых желез») и соответственно этому вырабатывает протеогормоны и стероиды.

Плацента как самостоятельный орган отчетливо вырисовывается уже с третьего месяца беременности, но ее развитие начинается с момента прикрепления оплодотворенной яйцеклетки. Яйцеклетка покрывается в это время хориональной оболочкой, происходящей из наружного слоя скопления эмбриональных клеток. Хорион состоит из многослойного эпителия и мезодермы, которые и составляют преобладающую часть плаценты. Плацента связана с яйцеклеткой при помощи мезодермальной ножки, из которой позже образуется пупочный канатик.

Строма хориона или трофобласт состоит из двух эпителиальных слоев: внутренний — это слой Лангганса или цитотрофобластов и наружный — из синтициального трофобласта или плазмодитрофобласта. Несколько позже после прикрепления яйцеклетки образуются ворсинки хориона, дающие начало развитию сосудов зародыша. Ворсинки хориона врастают в базальную децидуальную оболочку и образуют пышный хорион, в то время как поверхностные ворсинки, соприкасающиеся с капсулярной отпадающей оболочкой, атрофируются и образуют лысый хорион.

На третьем месяце беременности различаются две части плаценты: зародышевая часть, образуемая из пышного хориона, и материнская часть, происходящая из основной отпадающей оболочки. В полости амниона образуется жидкость, которая придавливает амнион к внутренней поверхности хориона, тем самым образуется плодная сумка.

Зародышевая поверхность плаценты покрывается амнионом эпителием начиная с 4-го месяца. Под амнионом эпителием располагается слой хориона, от которого разветвляются ворсинки хориона. Большая часть ворсинок свободно располагается в межворсиновых полостях, заполненных материнской кровью. На месте встречи эпителия хориона и отпадающей оболочки находится слой фибрина *Нитабуха*.

Начиная с пятого месяца исчезает цитотрофобласт и ворсинки покрываются только одним слоем синтицио-трофобласта.

ГОРМОНОВЫДЕЛИТЕЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Количество хорионгонадотропина увеличивается в крови и моче уже в первые недели после оплодотворения, по-видимому в результате секреторной работы цитотрофобласта ворсинок хориона. Большое количество хорионгонадотропина обнаруживается в крови и моче больных с опухолью хорионального происхождения (*Тенни* и соотр., 1940; *Вислоуки* и соотр., 1946). Культура трофобластов тоже вырабатывает хорионгонадотропин (*Джонс* и соотр., 1943; *Стюарт* и соотр., 1948). Секреция хорионгонадотропина во время беременности продолжается до тех пор, пока продолжается рост цитотрофобластов и

понижается секреция с началом обратного развития последних. Ввиду того, что в созревшей плаценте содержатся разбросанные клетки Ланганса, можно думать, что эти клетки продуцируют хорионгонадотропин во время всей беременности. По-видимому, синтицио-трофобласт принимает участие в образовании белков крови зародыша.

Реакции беременности основаны на определении хорионгонадотропина. На этом же самом основывается диагностика пузырного заноса и хорионэпителиомы.

Максимум секреции хорионгонадотропина наблюдается на 35—55 день беременности (Веннинг, 1943; Ракофф и сотр., 1943). В это время в 100 мл крови обнаруживается 33 000 М. Е. хорионгонадотропина и суточное выделение иногда достигает 250 000 М. Е. Такая максимальная секреция гормона продолжается приблизительно в течение одной недели, после чего резко падает содержание хорионгонадотропина до 330—1000 М. Е./100 мл крови и суточное выделение уменьшается до 3000—10 000 мышинных единиц. В последней трети беременности наблюдается умеренное повышение содержания хорионгонадотропина, но по-видимому, не в результате усиления продукции гормона, а благодаря понижению утилизации. Усиленное выделение хорионгонадотропина в этот период беременности указывает на токсемию беременности. Проба Ашхейм—Цондека становится отрицательной уже через несколько дней после родов. Если проба остается умеренно положительной в течение нескольких недель (иногда до трех месяцев), это говорит о наличии остатков плаценты в матке. Если проба Ашхейм—Цондека остается положительной долгое время после родов, всегда надо думать о возможности хорионэпителиомы. По данным исследований Лайоша (1959), секреция хорионгонадотропина начинается под стимулирующим влиянием одного гипофизарного фактора. Под влиянием этого фактора хорион способен продуцировать гонадотропин *in vitro* и наблюдается рост эпителия плаценты. В работе Лайоша и сотрудников (1955) имеется указание на наличие в крови у беременных фактора, отличающегося от хорионгонадотропина. Данный фактор вызывает сперматогенез у червей, но не оказывает влияния на выделение семенной жидкости у лягушек.

Из плаценты удалось изолировать протеогормон, напоминающий АКТГ (Жайлер, 1951; Бадинанд и сотр., 1953).

Из плаценты удалось еще получить эстроген и прогестерон. Во время беременности усиливается секреция 17-кетостероидов и глюкокортикоидов. Во время первой и второй трети беременности наблюдается еще выделение прегнантриолона (Ронан и сотр., 1960).

Стероиды плаценты вырабатываются синтицио-трофобластами (Вислоцки и сотр., 1948). Это, помимо гистохимических исследований, доказывается еще тем, что в случае опухолей хориона, состоящих главным образом из цитотрофобластов, в моче не обнаруживаются ни эстрогены, ни прогестерон.

В начале беременности прогестерон и эстрогены вырабатываются только в желтом теле. Примерно с 60-го дня беременности плацента берет на себя выработку стероидов и приблизительно с 100-го дня беременности эстрогены полностью происходят из плаценты. Продукция эстрогена постепенно усиливается и к концу беременности достигает уже 50 000—100 000 международных единиц или в сутки 50 000 μ . Менее значительно увеличивается уровень эстрогенов сыворотки; максимум уровня эстрогенов сыворотки равняется от 100 до 500 международных единиц/100 мл. После родов эстрогены быстро, в течение нескольких часов, исчезают из крови и мочи и спустя 4—7 дней после родов в течение нескольких часов, исчезают из крови и мочи и спустя 4—7 дней после родов снова появляются концентрации этих веществ, нормальные для небеременных.

Интересно, что соотношение выделенных из организма с мочой эстрогенов во время беременности изменяется характерным образом. Резко усиливается выделение эстриола, и во второй половине беременности 95%, выделенных эстрогенов состоит из эстриола. Выделение эстрона и эстрадиола усиливается только до 25-й недели беременности, после чего оно характеризуется колеблющимися величинами и, наконец, уменьшается (Смит и сотр., 1948). Почти в течение всей беременности эстрогены выделяются в соединении с глюкуроновой или серной кислотой, а в последние две недели связанные эстрогены внезапно освобождаются из соединений и превращаются в свободные эстрогены (Кохен и сотр., 1935). Неизвестны нам ни механизм, ни причина этого превращения (Смит и сотр., 1938; Ракофф и сотр., 1943; Сегг и сотр., 1947).

Образование прогестерона во время беременности идет приблизительно параллельно с продукцией эстрогенов. Начиная со второго месяца беременности прогестерон вырабатывается тоже синтицием плаценты. Образование прогестерона в первой трети беременности более медленно, во второй трети нарастает уже более быстрыми темпами. В последней трети продукция прогестерона усиливается уже умеренно и в последние две недели интенсивность продукции понижается. В моче можно обнаружить глюкуронидаты натрий неактивных продуктов обмена веществ прогестерона (главным образом глюкуронидат натрия прегнандиола-3 α , 20 α).

В первые два месяца беременности в моче содержится не больше прегнандиола, чем во время нормальной лютеальной фазы (максимум: 10 мг/24 часа). После этого наблюдается медленное нарастание количества прегнандиола мочи, вплоть до 120-го дня беременности, потом более быстрым темпом продолжает увеличиваться выделение прегнандиола, достигая своего максимума на 200—240 день, когда выделение равняется 80—100 мг в сутки. На 3—4 день после родов в моче уже не содержится прегнандиола (Смит и сотр., 1940; Хекель, 1942; Рак, 1949).

К концу беременности умеренно увеличивается выделение 17-кетостероидов (по данным реакции Циммермана).

В последней трети беременности усиливается выделение глюкокортикоидов (Тобиан, 1949). То обстоятельство, что выделение 11-оксистероидов усиливается во время беременности даже у больных аддисоновой болезнью, говорит в пользу плацентарного происхождения этого гормона.

Возникает вопрос о том, для чего нуждается организм во время беременности в наличии протео- и стероидных гормонов плацентарного происхождения? Как известно, хорионгонадотропин в начале беременности требуется для поддержания работы желтого тела до тех пор, пока синтициотрофобласты не начинают сами продуцировать эстрогены и прогестерон. Может быть, что внезапное падение уровня хорионгонадотропина в конце третьего месяца беременности является результатом уменьшения продукции (обратное развитие цитотрофобластов), но не исключена возможность, что уровень хорионгонадотропинов падает в результате усиленной утилизации. Хорионгонадотропин используется синтицием тогда, когда последний вырабатывает эстрогены и прогестерон (Смит, 1948).

Эстрогены и прогестерон являются синергистами в отношении воздействия на беременную матку. Для сохранения «молодой» беременности необходимо наличие аменорреи, возникающей в результате высокого уровня эстрогенов и прогестерона. Децидуальная реакция слизистой оболочки матки, рост маточной мускулатуры и усиленное снабжение ее кровью связаны большей частью с повышенным эффектом эстрогенов и прогестерона. Прогестерон защищает беременную матку против тонизирующего и вызывающего сокращения мускулатуры матки действия эстрогенов.

Синергизм действия эстрогенов и прогестерона проявляется и в подготовке грудной железы к задачам кормления: эстрогены стимулируют развитие выводящей системы, прогестерон — альвеолярной системы грудной железы.

Под влиянием воздействия эстрогенов утолщается влагалищный эпителий, становится бархатным и приобретает синевато-пурпурную окраску (признак Чедвика). В отношении цитологии влагалищного мазка мы ссылаемся на гинекологические монографии.

Неизвестен механизм, дающий начало родовой деятельности. Речь идет о встрече комплексных влияний. Часть этих влияний по своему происхождению несомненно является гормональной. По-видимому, нарастающий уровень эстрогенов sensibilизирует маточную мускулатуру к воздействию окситоцина, продуцируемого задней долей гипофиза в нормальном количестве, и окситоцин вызывает сокращения маточной мускулатуры (Диксон и сотр., 1924; Фонтс, 1931).

Плацента продуцирует еще один гормон, т. н. релаксин (Хисоу, 1926, 1927, 1929; Абрамсон и сотр., 1937; Кнер, 1940; Мордер и сотр., 1944; Халл, 1947; Тёрнер, 1948). Релаксин расслабляет связки и суставы таза. О релаксине нам известно мало. Его можно получить из плаценты и желтого тела.

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЛАЦЕНТЫ

Заболевания плаценты делятся на 1. функциональные и 2. органические. Заболевания обеих групп нарушают нормальное течение беременности и оказывают вредное влияние, с одной стороны на зародыш, а с другой стороны на мать, приводя тем самым к прекращению беременности.

Под термином функциональных заболеваний мы понимаем такие нарушения гормональной деятельности плаценты, где нельзя обнаружить никаких органических изменений со стороны плаценты. К этой группе заболеваний относятся аборт по гормональной причине и токсикозы беременности (в том числе ранние и поздние формы по-).

К числу органических заболеваний плаценты относятся заболевания воспалительного характера (сепсис, туберкулез, люес), нарушения кровообращения, инфаркт и опухоли (хорионэпителиомы, пузырьный занос).

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ОТНОШЕНИЯ АБОРТА

Если беременность прекращается до 28-ой недели, мы говорим о наступлении аборта или выкидыша. Приблизительно в половине всех случаев предполагают генетические недостатки яйцеклетки или спермы. После этих наиболее часто встречающихся этиологических факторов следует признать различные нарушения гормонального равновесия, главным образом плацентарного происхождения. Как этиологические причины реже встречаются различные нарушения обмена веществ, резус-несовместимость или инфекции. Спонтанные аборт чаще всего наступают на 6—8-й неделе беременности (вернее, аменорреи).

Различаются две главные формы аборт, связанных с гормональными нарушениями (Ракофф, 1954): аборт, связанные с недостатком хорионгонадотропина, и на почве первичного недостатка эстрогенов и прогестерона.

В первые недели нормальной беременности сильно увеличивается секреция хорионгонадотропина. В результате недостаточности функции цитотрофобластов уровень хорионгонадотропина сыворотки остается низким и вместе с тем понижается уровень эстрогенов и прогестерона, вызывающих вместе кровотечение и дающих тем самым начало абарту.

Встречаются случаи, когда несмотря на нормальную секрецию хорионгонадотропина уровень эстрогенов крови и мочи оказывается пониженным и больные выделяют мало прегнандиола. В этих случаях можно думать, что желтое тело или позже синтициотрофобласты не в состоянии реагировать на воздействие хорионгонадотропина. Если это так, то можно говорить о синдроме Seabright—Bantam плаценты.

Гипотиреоз редко, сахарный диабет часто сопровождаются абарт. За пять лет до выявления сахарного диабета у больной учащаются случаи аборта.

ТОКСИКОЗЫ БЕРЕМЕННОСТИ (Токсемии)

Мучительные и приводящие нередко к резкому истощению беременных рвоты начального периода беременности некоторыми авторами объясняются наличием гиперэстринизма. Ввиду того, что прекращение рвоты большей частью совпадает с падением уровня хорионгонадотропина, более вероятным кажется объяснить возникновение мучительных рвот усиленной секрецией хорионгонадотропина в начале беременности.

Угрожающей опасностью поздней беременности является токсемия беременности, о причинах и патомеханизме которой получено много данных. По-видимому, на основе токсемии лежит нарушение гормонального равновесия, приводящее к некрозу плаценты и образованию токсического вещества (или токсических веществ).

Токсемия беременности чаще возникает во время первой беременности, двуплодной беременности, пузырного заноса и гидрамниона. Предрасполагающими факторами считаются заболевания, сопровождающиеся повышением кровяного давления (гипертензивная болезнь, феохромоцитома), сахарный диабет и неудовлетворительное питание.

В большинстве случаев обнаруживается характерное нарушение гормонального равновесия (Смит и сотр., 1938; 1940; 1941; 1947; 1948; 1949; Смит и сотр., 1937; 1946; 1949). Выделение хорионгонадотропина у этих больных резко усиливается, одновременно понижается выделение эстрогенов и прогестерона. В то же время наряду с этим наблюдается относительное увеличение выделения свободных эстриола и эстрона. В поздней стадии беременности цитотрофобласты, вырабатывающие хорионгонадотропин, почти полностью исчезают; трудно предполагать, что высокий уровень хорионгонадотропина образуется в результате гиперпродукции. Оба Смита предполагают, что синтиций в результате преждевременной дегенерации не в состоянии утилизировать хорионгонадотропин. Благодаря этому понижается выработка прогестерона и эстрогенов. Это, в свою очередь, причиняет некроз отпадающей оболочки и приводит к образованию токсического характера вещества, наподобие менотоксина, которое и вызывает тяжелые токсические симптомы. Несмотря на то, что данная теория еще не получила подтверждения во всех отношениях, она побудила врачей к успешному применению гормональных препаратов.

В симптоматике токсемии беременности важную роль играет задержка натрия и воды в организме. Не исключена возможность, что их задержка объясняется гиперфункцией коры надпочечников в конце беременности. Во время беременности наблюдается вторичный альдостеронизм. При токсемии больные выделяют большие количества альдостерона.

Усиление выделения альдостерона во время беременности не связано с плацентой (Кригер, 1960).

Со стороны плаценты обнаруживается дегенерация синцития. Тяжелые изменения отмечаются со стороны печени, особенно по краям печеночных долей, и почек (утолщение базальной мембраны, кортикальные некрозы и гиалинизация). В коре надпочечников обнаруживаются геморрагические некрозы.

Ранними жалобами больных токсемией беременности являются тошнота, головные боли, головокружение, различные расстройства зрения и выраженная слабость. Ухудшение состояния сопровождается одышкой и психическими расстройствами.

При физикальном обследовании бросается в глаза одутловатость лица и распространенные отеки этих больных. Повышается как систолическое, так и диастолическое кровяное давление. Со стороны глазного дна наблюдаются тяжелые изменения.

Анализ мочи обнаруживает много белка. Уменьшается диурез, и в конечном итоге наступает анурия.

Смерть наступает в сопровождении судорог (эклампсия) и потери сознания.

В состоянии угрожающей эклампсии (praeeclampsia) судороги еще не наступили, отмечается только умеренное повышение кровяного давления, отеки и появление рвоты к концу беременности уже указывают на приближение угрожающей опасности. Распознавание предэкламптического состояния чрезвычайно важно, т. к. вовремя начатое лечение спасает жизнь матери и плода. Знание гормональных изменений токсемии беременности позволяет поставить диагноз заранее, за 6—8 недель до возникновения клинических симптомов. Увеличение выделения хорионгонадотропина обнаруживается уже с 20-й до 35-й недели, одновременно с этим наблюдается понижение выделения прегнандиола.

Прекращение беременности большей частью сопровождается прекращением токсемии беременности. Иногда эклампсия может возникнуть после родов.

Уайт и сотрудники (1943) обнаружили у беременных, страдающих диабетом, нарушения гормонального равновесия, сходные с изменениями поздней токсемии беременности.

ПУЗЫРНЫЙ ЗАНОС

(*Mola hydatidiformis*)

В основе пузырного заноса лежит пузырчатое перерождение ворсинок хориона рассматриваемое некоторыми авторами как опухолевое изменение. При гистологическом исследовании обнаруживаются следующие изменения: буйное разрастание трофобластов, отек стромы ворсинок и уменьшение количества сосудов в ворсинках. В 2 % случаев пузырный занос может подвергаться злокачественному перерождению.

Если на 3—4 месяце беременности живот сильно увеличивается, возникают кровотечения и позже не наблюдается движение плода, далее, через влагалище выходят пузырьки, напоминающие виноград, можно поставить диагноз пузырного заноса.

Определение содержания хорионгонадотропина мочи является решающим с точки зрения диагноза. Надо знать, что в то же самое время, когда возникает подозрение относительно пузырного заноса, у больной как раз имеется максимум выделения хорионгонадотропина и в случае нормальной беременности. Поэтому никогда нельзя довольствоваться одним определением. Если по истечении критического промежутка времени выделение хорионгонадотропина не уменьшается, а, наоборот, даже увеличивается, то диагноз пузырного заноса становится весьма вероятным. В случае особенно большого суточного выделения (2 500 000 М. Е.) можно довольствоваться одним определением.

После выхождения заноса необходимо в течение трех месяцев проводить повторные — через каждые две недели — исследования мочи на содержание хорионгонадотропина. Если титр остается и впредь высоким или даже продолжает нарастать, следует думать о возможности хорионэпителиомы.

ХОРИОНЭПИТЕЛИОМА МАТКИ

Хорионэпителиома является злокачественной опухолью, происходящей из эпителия хориона. Хорионэпителиома присоединяется к аборт, к нормальной беременности или к пузырному заносу.

Опухоль обнаруживается своим темным цветом в стенке матки. При гистологическом срезе обнаруживается опухолевое перерождение обоих слоев эпителия ворсинок хориона.

Хорионэпителиома дает ранние метастазы во влагалище, вульву и легкие. Интересно отметить, что метастазы исчезают не только после удаления первичной опухоли, но и спонтанно.

Если после аборта или родов не наступает нормальная инволюция матки и больная продолжает кровоточить, должно возникнуть подозрение относительно хорионэпителиомы. До определенного срока все женщины, перенесшие пузырный занос, должны быть подозрительными в отношении хорионэпителиомы.

В случае хорионэпителиомы матки в крови и моче обнаруживается очень высокий уровень хорионгонадотропина (до 100 000 единиц/100 мл крови и до 5 000 000 единиц/24 часа в моче). Положительная реакция Ашхейм—Цондека в спинномозговой жидкости является очень характерной для хорионэпителиомы.

Литература

- Abramson, D. — Hurwitt, E. — Lesnick, G., Relaxin in Human Serum as Test of Pregnancy Surg. Gynec. Obstet. 65, 335 (1937).
- Badinand, A. — Mallein, R. — Cotte, J., Isolement à partir du placenta humain d'une substance à l'activité adrénocorticotrope. C. R. Soc. Biol. 147, 323 (1953).
- Cohen, S. L. — Marrian, G. F. — Watson, M. C., Excretion of Oestrin During Pregnancy. Lancet 1, 674 (1935).
- Dixon, W. E. — Marshall, F. H. A., The Influence of the Ovary on Pituitary Secretion; a Probable Factor in Parturition. J. Physiol. (London) 59, 276 (1924).
- Fontes, J., Sur les propriétés oxytociques du sang de la femme en travail d'accouchement. C. R. Soc. Biol. (Paris) 107, 88 (1931).
- Hall, K., Effect of Pregnancy and Relaxin on Histology of Pubic Symphysis in Mouse. J. Endocrinol. 5, 174 (1947).
- Heckel, G. P., Pregnandiol Excretion in Normal Women. N. Y. St. J. Med. 42, 2103 (1942).
- Hisaw, F. L., Experimental Relaxation of the Pubic Ligament of the Guinea Pig. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 23, 661 (1926).
- Hisaw, F. L., Experimental Relaxation of the Symphysis Pubis of the Guinea Pig. Anat. Rec. 37 (Abs.) 126 (1927).
- Hisaw, F. L., Corpus Luteum Hormone; Experimental Relaxation of Pelvic Ligaments of Guinea Pig. Physiol. Zool, 2, 59 (1929).
- Jailer, J. W., In Proceedings of the Second Clinical ACTH Conference. Adrenal Function during Pregnancy and the Effect of ACTH during Pregnancy. Vol. 1. Philadelphia. The Blakiston Company. 1951. Editor. J. R. Mote.
- Jones, G. E. S. — Gey, G. O. — Gey, M. K., Hormone Production by Placental Cells Maintained in Continuous Culture. Bull. Johns Hopk. Hosp. 72, 26 (1943).
- Kreiger, D. T. — Gabrilove, J. L. — Soller, Z. J., Adrenal Function in Pregnant Bilaterally Adrenalectomized Woman. J. Clin. Endocrinol. 20, 1493 (1960).
- Lajos, L., Az adenohypophysis ismeretlen endocrinologiai sajátosságai (Неизвестные эндокринологические особенности аденогипофиза). Orv. Hetilap 100, 993 (1959).
- Lajos, L. — Nagy, D. — Gáti, I. — Bacsó, A. — Seres, G. — Gláz, I. — Zoltán, V. — Husvét, F. — Ádám, J., Új megfigyelések a terhesség endocrinológiájában (Новые наблюдения в области эндокринологии беременности). Orv. Hetilap 96, 366 (1955).
- Kneer, M., Wirkung des Follikelhormons auf die Funktion der menschlichen Uterusmuskulatur. Arch. Gynäk. 170, 483 (1940).
- Morder, S. N. — Money, W. L., Concentration of Relaxin in Blood Serum of Pregnant and Postpartum Rabbits. Endocrinology 34, 115 (1944).
- Rak, K., Die Pregnandiolausscheidung in der Schwangerschaft. Z. Geburtsh. Gynäk. 130, 307 (1949).
- Rakoff, A. E. — Paschkis, K. E. — Cantarow, A., Conjugated Estrogens in Human Pregnancy Serum. Amer. J. Obstet. Gynec. 46, 856 (1943).
- Rakoff, A. E. — Paschkis, K. E. — Cantarow, A., Clinical Endocrinology. Cassel and Comp. Limit. London. Toronto. Melbourne. Paul B. Hoeber. Inc. 1954.
- Ronan, F. T. — Parsons, L. — Namiot, R. — Wotiz, H., Studies in Steroid Metabolism. The Excretion of Pregnancy-2 α , 17 α , 20 α -triol during Pregnancy. J. Clin. Endocr. 20, 355 (1960).
- Smith, G. V. — Smith, O. W., Observations Concerning Metabolism of Estrogens in Women. Amer. J. Obstet. Gynec. 36, 769 (1938).

- Smith, G. V.—Smith, O. W., Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnant Women, with Special Reference to Pre-Eclamptic Toxemia and Effect of Hormone Administration. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 39, 405 (1940).
- Smith, G. V.—Smith, O. W., Estrogen and Progestin Metabolism in Pregnancy, Endocrine Imbalance of Preeclampsia and Eclampsia. Summary of Findings to February, 1941.—*J. clin. Endocr.* 1, 470 (1941).
- Smith, G. V.—Smith, O. W., Late Pregnancy Toxemia; Review of Experimental Findings. *Wst. J. Surg.* 55, 288 (1947).
- Smith, G. W.—Smith, O. W., Internal Secretions and the Toxemia of Late Pregnancy. *Physiol. Rev.* 28, 1022 (1948).
- Smith, O. W., Diethylstilbestrol in Prevention and Treatment of Complications of Pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 56, 821 (1948).
- Smith, O. W.—Smith, G. V., Prolan and Estrin in Serum and Urine of Diabetic and Nondiabetic Women During Pregnancy, with Special Reference to Late Pregnancy Toxemia. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 33, 365 (1937).
- Smith, O. W.—Smith, G. V.—Hurtwitz, D., Increased Excretion of Pregnandiol in Pregnancy from Diethylstilbestrol with Special Reference to the Prevention of Late Pregnancy Accidents. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 51, 411 (1946).
- Smith, O. W.—Smith, G. V., Use Diethylstilbestrol to Prevent Fetal Loss from Complications of Late Pregnancy. *New Engl. J. Med.* 241, 562 (1949).
- Stewart, H. L. jun.—Sano, M. E.—Montgomery, T. I., Hormone Secretion by Human Placenta Grown in Tissue Culture. *J. clin. Endocr.* 8, 175 (1948).
- Szegő, C. M.—Roberts, S., Blood Estrogen Levels During Human Pregnancy. *Fed. Proc.* 6, 213 (1947).
- Tenney, B. jun.—Parker, F. jun., Placenta in Toxemia of Pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynec.* 39, 1000 (1940).
- Tobian, L. jun., Cortical Steroid Excretion in Edema of Pregnancy, Pre-Eclampsia and Essential Hypertension. *J. clin. Endocr.* 9, 319 (1949).
- Turner, C. D., General Endocrinology. Saunders, Philadelphia 1948.
- Venning, E., The Normal and Pathological Physiology of Pregnancy. The Williams and Wilkins Co., Baltimore 1943.
- White, P.—Hunt, H., Pregnancy Complicating Diabetes; Report of Clinical Results. *J. clin. Endocr.* 3, 500 (1943).
- Wislocki, G. B.—Dempsey, E. W., Histochemical Age-Changes in Normal and Pathological Placental Villi (Hydatidiform Mole, Eclampsia). *Endocrinology* 38, 90 (1946).
- Wislocki, G. B.—Dempsey, E. W.—Fawcett, W. D., Some Functional Activities of Placental Trophoblast. *Obstet. Gynec. Surv.* 3, 604 (1948).

ЗАБОЛЕВАНИЯ, СВЯЗАННЫЕ С РАССТРОЙСТВОМ ФУНКЦИИ ЯИЧКА

НОРМАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ ЯИЧКА

Яички, наподобие яичникам, являются цитогенными и эндокринными железами, в связи с чем они выполняют двойную функцию: 1. образование живчиков (сперматозоидов), 2. выработка собственных гормонов: а) тестостерона и б) до настоящего времени еще гипотетического гормона, т. н. «ингибина». Двойная функция яичка служит целям размножения.

Работа яичка находится под нейро-гуморальным управлением. Гонадотропные гормоны, участвующие в гуморальной регуляции, являются т. н. бисексуальными гормонами. Это означает, что они имеются у обоих полов, с одной стороны, и, с другой стороны, что разница их действия зависит от отличия периферии. Фолликулостимулирующий гормон у женщин, как известно, стимулирует созревание фолликулов, в то время как у мужчин он стимулирует рост извилистых канальцев яичка и процессы сперматогенеза (гормон, стимулирующий отводящие семя трубки, СТСТГ); т. е. гонадотропный гормон (пролан А) является бисексуальным гаметокинетическим гормоном. Лютеинизирующий гормон у женщин проявляет лютеинизирующее действие, у мужчин он стимулирует интерстициальные клетки яичка (ИКСГ). Действие лютеотропного гормона или пролактина у женщин уже известно нам, но неизвестно, какое влияние оказывает этот гормон в организме мужчин.

Под влиянием гормона, стимулирующего интерстициальные клетки, эти клетки вырабатывают собственный гормон яичка: тестостерон или несколько подобных ему гормонов андрогенного действия. Имеется полная аналогия с женскими гонадами, т. к. прогестерон, продуцируемый под влиянием воздействия лютеинизирующего и лютеотропного гормонов, по своей структуре больше напоминает тестостерон, чем эстрогены. На основании такой аналогии предполагают, что должен быть еще один гормон, напоминающий эстрогены, продуцируемые яичниками под влиянием фолликулостимулирующего гормона (и лютеинизирующего гормона) (МэкКьюллег и сотр., 1935; Хауард и сотр., 1950). Этот гипотетический гормон уже получил название вещества-Х или ингибина, но доказать его наличие еще не удалось. Напомним, что инсулин тоже получил название раньше, чем он был открыт. Впоследствии мы еще вернемся к этой проблеме, но здесь пока укажем на то, что в яичке у мужчин тоже имеется эстроген (Бертронг и сотр., 1949), и является еще вопросом, имеется ли действительно необходимость подыскивать новое название «старому» гормону.

В связи с периферическими сексуальными гормонами еще имеются много нерешенных вопросов. Известно, что в организме мужчины имеется женский

гормон и, наоборот, в организме женщины — мужской гормон. Обычно говорят, что соотношение андрогенов-эстрогенов изменяется, у мужчин — в сторону преобладания андрогенов и у женщин — в сторону преобладания эстрогенов. Такое утверждение мало о чем говорит, если принять во внимание, что из яичка жеребца можно изолировать большие количества эстрогенов. Те данные, которые доказывают возможность образования эстрогенов из тестостерона в организме, тоже не облегчают решение проблемы (*Штейнах* и сотр., 1936; *Штейнах* и сотр., 1937). Тот факт, что опухоли сертолиевых клеток сопровождаются явлением феминизации, говорит в пользу того, что второй гормон яичка является тоже эстрогеном, как в яичнике, с той только разницей, что в силу отсутствия соответствующего реагирующего органа он не обнаруживает своего действия. Воздействие данного гормона на аденогипофиз (торможение фолликулостимулирующего гормона) то же самое, что у эстрогенов.

В регуляции работы яичка центральная нервная система принимает участие посредством гипоталамуса и вегетативных нервов. На решающее корковое влияние указывают те случаи, когда под влиянием психических травм или нервных потрясений сравнительно быстро развивается атрофия яичек. По сравнению с экспериментальными данными в отношении яичников, относительно нервной регуляции работы яичек нам известно очень мало.

На роль факторов питания указывает наш опыт, в котором применение кетогенной диеты вызывало появление движущихся сперматозоидов у большого азооспермией. При недостатке витамина Е наступает дегенерация семенального эпителия (*Эванс* и сотр., 1927; *Месон*, 1933), полное разрушение сперматогоний и сперматоцитов, в то время как сертолиевы клетки долго остаются нетронутыми. Недостаток витамина Е щадит интерстициальные клетки. У крыс с недостаточностью витамина Е усиливается гонадотропная активность гипофиза, в нем появляются кастрационные клетки (*Нелсон*, 1933).

Яички, наподобие яичникам, сразу после рождения не в состоянии реагировать на воздействие гонадотропного гормона. Интерстициальные клетки раньше начинают реагировать на воздействие ИКСГ, чем зародышевый эпителий на влияние фолликулостимулирующего гормона (*Домм*, 1931). Ареактивность в молодом возрасте, по мнению *Зефирова* и *Добровольской-Завадской*, связана с наличием антисексуального фактора. Этим авторам удалось обнаружить в моче у четырехлетней девочки вещество, которое после экстракции задерживало опускание яичек, развитие полового члена и семенных пузырьков у половонезрелых крыс.

ГОРМОНЫ ЯИЧКА

Гормоны яичка, наподобие эстрогенам, называются андрогенами или тестогенами. Этот термин означает не точно определенное химическое строение, а стероиды вообще, главное влияние которых направлено на половые органы, придаточные половые органы и вторичные половые признаки самцов.

Про гипотетически существующем ингибине в настоящее время известно только то, что он оказывает тормозное влияние на аденогипофиз и не обладает

андрогенным влиянием. Андрогены яичка вырабатываются интерстициальными клетками (Лейдига). «Ингибин» вырабатывается, по всей вероятности, сертолиевыми клетками. Андрогены были успешно изолированы еще из коры надпочечников, но эти андрогены не способны защищать животных от последствий кастрации. Яичники свиней тоже содержат андрогены.

Секреция андрогенов изменяется с возрастом. Кривая секреции андрогенов во время внематочной жизни имеет восходящую часть, плато и нисходящую часть. Секреция андрогенов во время половой зрелости мужчин образует постоянную кривую. Постоянная секреция не требует столь сложного сочетания, как циклические изменения женских половых гормонов. Этим объясняется, что у мужчин реже возникают нарушения сексуальной жизни, но если имеются, то они более заметны. Нарушение гаметокинеза влечет за собой стерильность у обоих полов. Недостаток эстрогенов или андрогенов сопровождается тоже одним и тем же последствием: угасанием и потом полным прекращением либидо. В то время как угасание либидо остается у женщин незаметным, у мужчин оно сопровождается нарушением или потерей половой потенции. Импотенция мужчин трудно скрывается, поэтому сопровождается более тяжелыми психическими нарушениями, чем подобное состояние у женщин. Лабильность психики женщин, связанная с циклическими изменениями, очень часто фигурирует в художественной литературе. Мужчины стараются объяснить психические нарушения, связанные с расстройством половой функции, другими, чаще всего экзогенными причинами (материальные неполадки, большая ответственность и т. п.). На процессах овуляции отражаются даже незначительные изменения нейрогормонального равновесия, но эти изменения остаются обычно скрытыми и их выявление требует специальных диагностических способов. Механизм эрекции менее сложен, в нем участвуют меньше факторов, но этот механизм реагирует очень живо на различные вредные воздействия и нельзя скрыть нарушение этого механизма. Об этом не следует забывать при выяснении психических отношений половой жизни мужчины.

Проблемой гормональной секреции внутриутробной жизни занимается обширная литература. Большинство эндокринных желез начинает функционировать уже во время зародышевой жизни. Под влиянием хорионгонадотропина плаценты начинается сильное размножение интерстициальных клеток яичка зародыша. После рождения уменьшается их число. По-видимому, яички зародыша вырабатывают андрогены для уравнивания влияния эстрогенов хориона.

Гонадотропная активность передней доли гипофиза начинается уже задолго до наступления пубертата, приблизительно в пятилетнем возрасте. Секреторная работа предстательной железы начинается приблизительно в десятилетнем возрасте, указывая на то, что в организме началась продукция андрогенов.

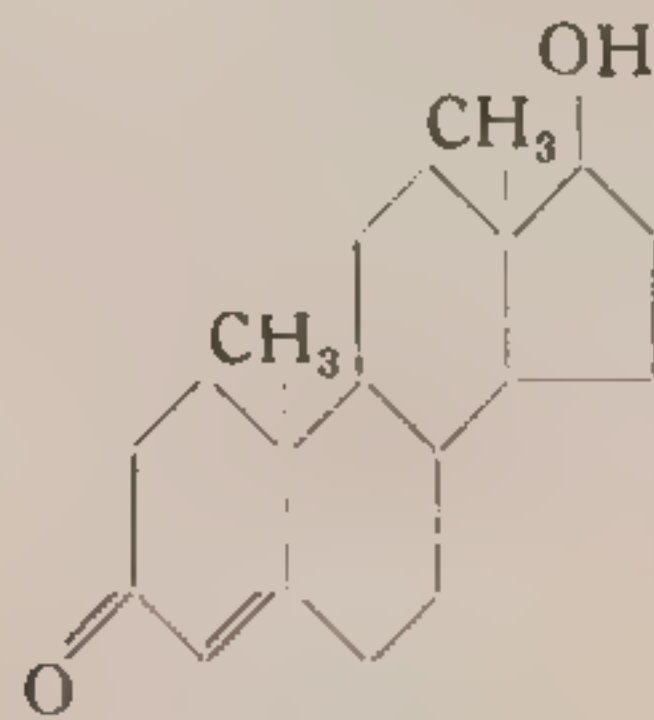
Ускоренный темп полового развития в возрасте от 10 до 17 лет является результатом секреции андрогенов. При приближении к пубертатному возрасту усиливается выделение 17-кетостероидов (Цейзель и сотр., 1953). Может быть этому предшествует усиленное выделение ингибина, благоприятствующее возникновению перевеса гормона, стимулирующего интерстициальные клетки.

После 17 лет жизни мужчина вполне созрел и, начиная с этого времени, половая функция остается на примерно одинаковом уровне до 50—60 лет

В этом возрасте половая функция начинает постепенно ослабевать, вызывая симптомы, подобные женскому климаксу. Понижение секреции андрогенов сопровождается усиленным выделением гонадотропина. Мужчина стареет не потому, что снижается функция яичек, а функция яичек понижается потому, что мужчина стареет. Данная аксиома является не простой игрой слов, а основной гериатрической точкой зрения.

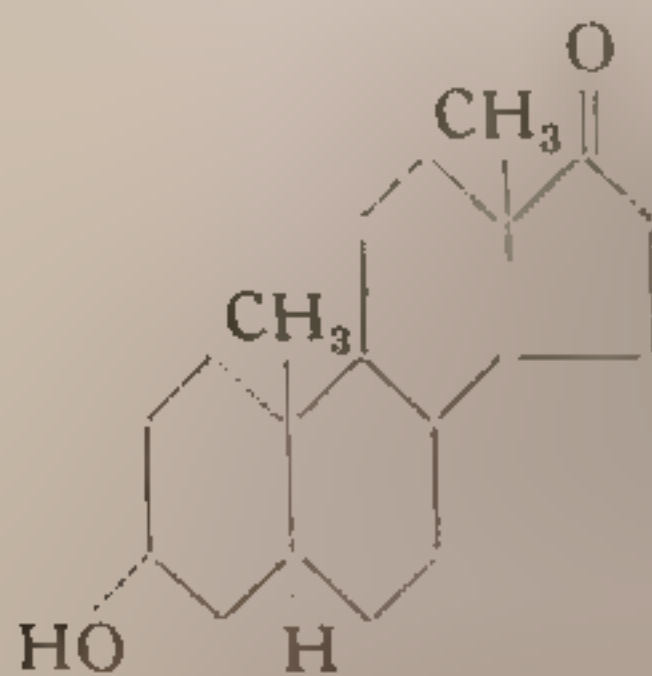
ХИМИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МУЖСКИХ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ

Гормоном яичек признается в настоящее время тестостерон, полученный впервые в кристаллическом виде из яичек быка Дейвидом и сотрудниками (1935). Тестостерон встречается только в яичках. Лукас и сотрудники (1957) обнаружили этот гормон в *v. spermatica* у человека. Гормон представляет собой стероид, содержащий в своем составе 19 углеродных атомов. В составе стероида кроме этого имеются еще 2 CH_3 -группы и одна OH -группа у 17-го углеродного атома. Из яичек были изолированы еще и другие стероиды, среди которых Δ^5 прегненолон содержит в своем составе 21 углеродный атом и стимулирует сперматогенез. В свете наших сегодняшних знаний биосинтез гормона яичка представляется следующим образом: холестерин \rightarrow прегненолон \rightarrow прогестерон \rightarrow 17- α прогестерон \rightarrow Δ^4 андростерон-3, 17-дион \rightarrow тестостерон (Дорфман, 1957).

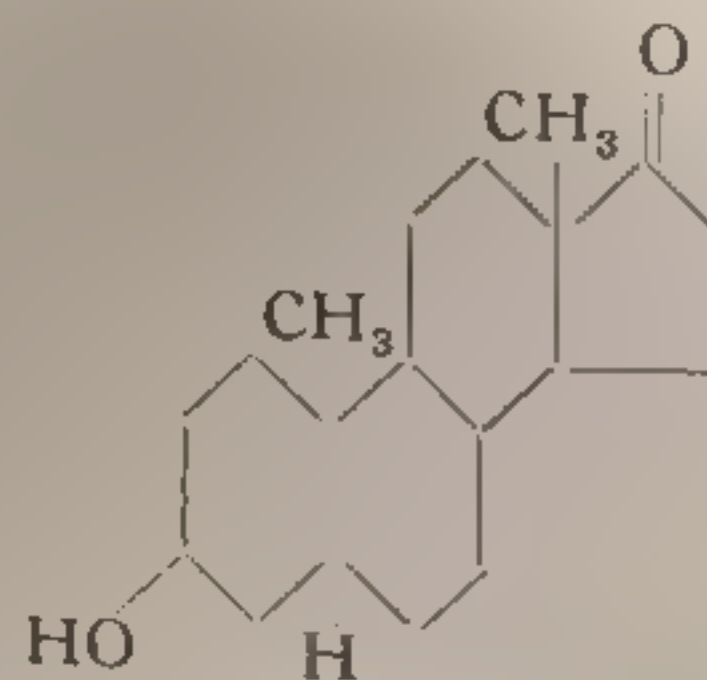


тестостерон

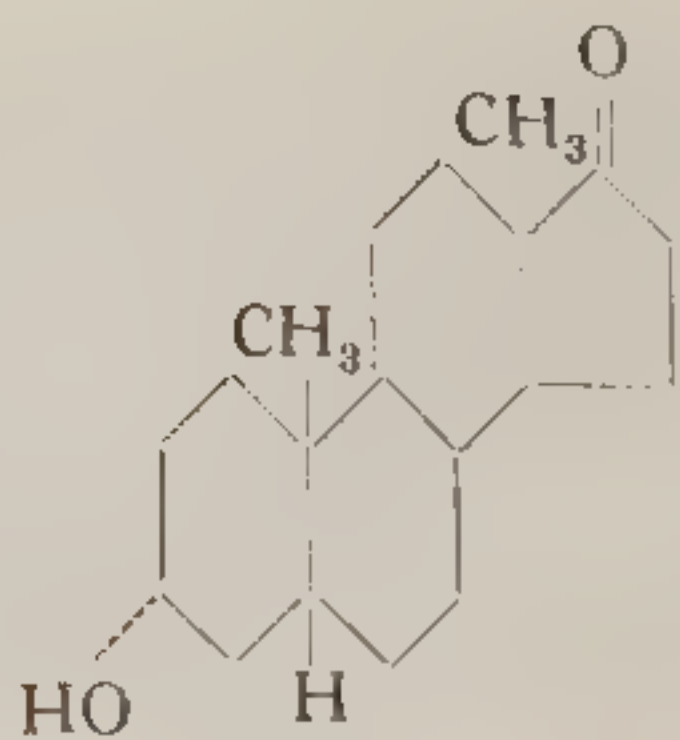
Из мочи были получены несколько андрогенов, часть которых происходит из яичек. Другая часть происходит из коры надпочечников. Андрогенами мочи, происходящими из яичек, являются андростерон, изоандростерон и этиохоланол-3-альфа-ОН-17 (этиохоланолон).



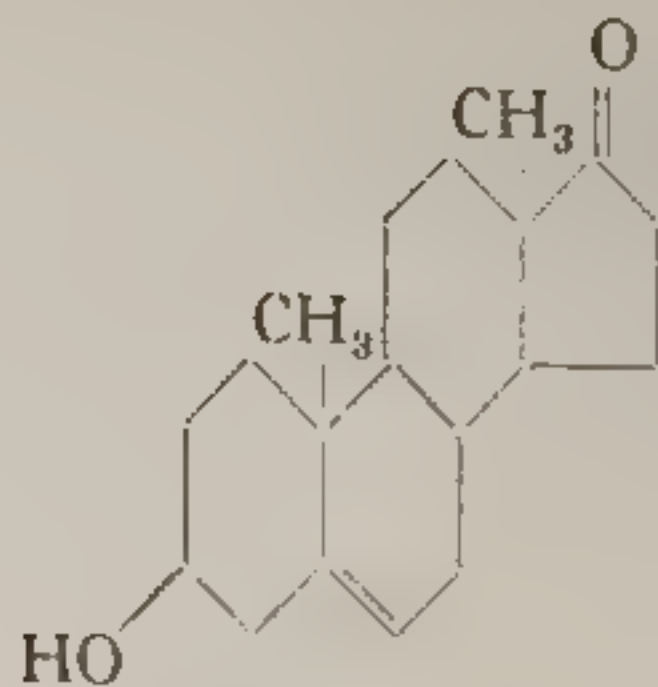
андростерон



изоандростерон



этиохолан — α (α -OL-) 17-ОН



дегидроизоандростерон

Эти соединения, как видно из их структурной формулы, являются 17-кетостероидами, так же как андрогены надпочечникового происхождения. Цветная реакция Циммерманна не дает возможности отличить их друг от друга. После введения тестостерона 40% его выделяется с мочой в форме трех упомянутых андрогенов. 1/3 часть кетостероидов мочи происходит из яичек, 2/3 — из коры надпочечников. Кетостероиды мочи яичкового происхождения являются продуктами обмена тестостерона. Уже при изложении кетостероидов надпочечникового происхождения говорилось о том, что т. н. β - (ненасыщенные) кетостероиды происходят из коры надпочечников. Их количественное определение применяется в дифференциальной диагностике рака коры надпочечников. Интересно отметить, что после инъекции тестостерона в моче никогда не обнаруживается этиохоланол-3- β -ОН-17, а всегда наблюдается α -стереоизомер.

Среди продуктов обмена тестостерона андростерон является очень эффективным андрогеном. Эффективность изоандростерона составляет всего одну десятую часть эффективности андростерона: этиохоланол не является эффективным.

После введения тестостерона увеличивается содержание эстрогенов мочи. По-видимому, часть тестостерона превращается в эстрогены.

Печень играет важную роль в обмене андрогенов. Это подтверждается следующим опытом: если тестостерон вводить непосредственно в порталную систему или произвести пересадку яичка в селезенку, то нельзя восстановить предстательную железу и семенные пузырьки кастрированных крыс. По данным опытов *in vitro*, в расщеплении тестостерона принимают участие две энзиматических системы; первая из них расщепляет сперва ненасыщенное соединение в кольца А и превращает 17-гидроксильную группу в 17-кетогруппу; вторая энзиматическая система расщепляет 17-кетогруппу.

У печеночных больных после введения тестостерона концентрация кетостероидов плазмы и мочи будет меньше, чем у здоровых (Уэст и сотр., 1951). Выделение кетостероидов у печеночных больных вообще меньше, чем у здоровых людей (Рупп и сотр., 1951). Саттари и сотрудники (1953) наблюдали понижение выделения кетостероидов только у больных хроническими заболеваниями печени.

Исчезновение андрогенов из крови только отчасти объясняется их расщеплением в печени. Часть их выделяется печеночными клетками в желчь.

За последнее время были обнаружены энзиматические системы в почечной ткани собак, кроликов и морских свинок, принимающие, по всей вероятности, участие в процессах катаболизма тестостерона (Уэст и сотр., 1951). Эти энзиматические системы вызывают главным образом окисление

ОН-группы 17-углеродного атома, превращая его тем самым в кетон. В качестве кофактора дифосфопиридин-нуклеотид (ДПН) имеет значение только у собак и морских свинок, у кроликов он не имеет никакого значения. Почечная ткань собаки разрушает кетоновую группу тестостерона. Цитрат не оказывал никакого воздействия на эту реакцию, в то же время он усиливает эффект энзиматической системы печени (Самуелс, 1949). Интересно отметить, что при инкубации с печеночной тканью 17-кетостероиды образуются только из тестостерона, а из метилтестостерона нет. ДПН, как кофактор, стимулирует образование 17-кетостероидов только из тестостерона, на метилтестостерон он не оказывает никакого влияния (Левендаль и сотр., 1950).

Кроме печени и почек в обмене тестостерона принимают участие еще и другие органы, о чем свидетельствуют опыты у гепатэктомированных и нефрэктомизированных животных, у которых в различных органах можно обнаружить только 50% введенного тестостерона (Уэст, 1951).

ДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ НА ОРГАНИЗМ

ДЕЙСТВИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ПРИДАТОЧНЫЕ, НА ВНЕШНИЕ ПОЛОВЫЕ ОРГАНЫ И ВТОРИЧНЫЕ ПОЛОВЫЕ ПРИЗНАКИ

Под влиянием тестостерона у грызунов наблюдаются гипертрофические изменения со стороны предстательной железы, семенных пузырьков и со стороны специфической железы, вырабатывающей энзим, коагулирующий сперму («коагулирующая железа»). У кастрированных животных величина и функциональная способность этих желез остаются неизменными в случае применения тестостерона (Мур и сотр., 1929; 1930а). Под влиянием больших количеств тестостерона наблюдается гипертрофия предстательной железы. Если из двух парабиотических самцов-крыс у одного производится кастрация, то гипертрофия предстательной железы наблюдается у некастрированного животного благодаря усиленной выработке ИКСГ в гипофизе кастрированного животного, в результате чего яички некастрированного животного продуцируют тестостерон в усиленном темпе (Мартинс и сотр., 1931).

Андрогены могут также стимулировать предстательную железу у половонезрелых животных. Введение тестостерона вызывает гипертрофию предстательной железы даже у двенадцатидневных крыс (Прис, 1936).

Андрогены вызывают увеличение даже рудиментарной предстательной железы самок (Коренчевски и сотр., 1936; Коренчевски, 1937). Это говорит о том, что андрогены, так же как и все остальные половые гормоны, являются «органоспецифическими» и не «половоспецифическими».

Андрогены, увеличивают эпителий предстательной железы, усиливают его секреторную активность у нормальных, половонезрелых, кастрированных и гипофизэктомизированных самцов и самок, а также защищают предстательную железу против вредного влияния эстрогенов.

Среди органов человеческого организма только в предстательной железе содержится большое количество кислой фосфатазы (Гутман и сотр., 1938). Кислая фосфатаза появляется в предстательной железе только во время пубертатного возраста. Этот факт тоже указывает на роль андрогенов в секреции кислой фосфатазы. В опытах с обезьянами было доказано, что тестостерон резко усиливает выделение кислой фосфатазы (Гутман

и сотр., 1939). То, что в крови и моче у мужчин содержится больше кислой фосфатазы, чем у женщин, тоже указывает на роль андрогенов.

Концентрация кислой фосфатазы в семенной жидкости в 100 000 раз больше, чем в плазме. Интересно отметить, что кислая фосфатаза содержится в предстательной железе только у человека и обезьян, а предстательная железа крыс, морских свинок, кроликов и кошек содержит только следы кислой фосфатазы (Гутман, 1942).

Андрогены способствуют росту и стимулируют функцию эпителия семенных пузырьков, в то время как на строю не оказывают почти никакого воздействия. Они усиливают активность кислой фосфатазы семенных пузырьков (Мелампи и сотр., 1953).

Андрогены задерживают возникновение изменений куперовских (Чопп, 1936) и препуциальных желез у грызунов (Фрейд, 1933) после кастрации.

Развитие мошонки тоже находится под влиянием андрогенов. Под влиянием дачи тестостеронпропионата увеличиваются размеры мошонки у евнухов и мужчин с атрофией мошонки (Уэст и сотр., 1938).

Эксперименты на животных и наблюдения над людьми в одинаковой мере доказывают, что рост полового члена и его величина зависят от влияния андрогенов. Гомологичный половому члену орган у женщин — клитор тоже находится под андрогенным влиянием. В случае раннего гипогонадизма половой член остается маленьким, но его размеры значительно увеличиваются под влиянием дачи тестостерона. Мышцы полового члена особенно чувствительно реагируют на воздействие тестостерона. Под влиянием андрогенов клитор самок может увеличиваться до размеров полового члена. Бисексуальное влияние тестостерона подтверждается еще тем, что он вызывает течку и увеличение матки у инфантильных самок-мышей. У половозрелых животных матка более значительно увеличивается под влиянием тестостерона, чем эстрогенов (Кохунес, 1947/49).

Андрогены задерживают развитие грудного соска у зародыша (Хемилтон и сотр., 1937). С другой стороны, более усиленный темп развития грудного соска во время внутриматочной жизни в пубертатный период зависит от функции яичек (Боттомли и сотр., 1938). Применение тестостерона у беременных животных не нарушает течения беременности, но животные не в состоянии кормить потомков, в результате чего они погибают (Бурроуз, 1937). Небольшие дозы андрогенов стимулируют развитие выводящих протоков и ацинусов грудной железы, далее, наблюдается отделение какой-то немолокообразной жидкости (Селье и сотр., 1936).

Под влиянием андрогенов развиваются усы и борода. Рост волос на лобке и в подмышечной впадине не зависит от влияния тестостерона. После рано проведенной кастрации наблюдается рост редких волос на лобке с картиной женского лобка, которая образуется под влиянием андрогенов коры надпочечника. «Мужской тип» облысения зависит от наличия андрогенов (и таким образом тестостерона тоже). У рано кастрированных всегда наблюдаются пышные волосы на голове, они никогда не лысеют. Отсутствие усов и бороды у мужчин не всегда означает недостаток тестостерона, так как отсутствие усов и бороды может основываться на недостаточной реактивности периферии (синдром Seabright-Bantam).

Под влиянием тестостерона увеличивается содержание меланина кожи, улучшается капиллярное кровообращение кожи и усиливается деятельность сальных желез. Последнее сопровождается образованием акне. Под

влиянием тестостерона шерсть белых мышей приобретает желтоватый цвет и таким образом напоминает шерсть самцов.

Под влиянием тестостерона увеличивается гортань у женщин и голос становится более низким.

Гормон яичка усиливает либидо и половую активность.

Тестостерон и развитие опухолей. Причина гипертрофии предстательной железы до сих пор еще не выяснена. Существует мнение, по которому доброкачественное увеличение размеров предстательной железы получает объяснение в гипофункции яичек, на основании чего тестостерон применяется для лечения гипертрофии предстательной железы. Наоборот, Бурроуз (1949) объясняет доброкачественное увеличение предстательной железы гиперфункцией яичек и считает, что гипертрофия предстательной железы излечивается удалением яичек. В отношении рака предстательной железы имеется единое мнение: андрогены способствуют росту рака предстательной железы. Такое высказывание еще не имеет доказательств, но клинические наблюдения о том, что при евнухизме и евнухоидизме никогда не встречается рак предстательной железы, говорят в пользу этиологической роли андрогенов яичка. Благоприятные результаты лечения рака предстательной железы стилбеном тоже подтверждают данное предположение. Туморогенное влияние тестостерона подтверждается данными опытов Лакассань и сотрудников (1939a, b, c, d) с введением тестостеронпропионата, тестостерон-ацетата и андростендиол-дипропионата 16 мышам в течение продолжительного времени. У 9 из животных, живших 300 дней, наблюдали развитие саркомы на месте введения тестостерона. Механизм действия не выяснен. Трудно сопоставить с этими данными результаты опытов Дербруннера (1953). В своих опытах автор нашел, что андрогены и эстрогены тормозят митотическую активность культуры фиброцитов кролика.

ДЕЙСТВИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА НЕВРОЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ ДЕЙСТВИЕ НА ЦЕНТРАЛЬНУЮ НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Давно известно, что деятельность яичек отражается на центральной нервной системе. Кастрация успокаивает самцов, которые таким образом становятся пригодными для выполнения различных работ. Систематическое изучение воздействия работы яичек на центральную нервную систему началось только в нашем столетии. Исследования Тандлера и Гроса (1908) на скопцах распространились и на изучение психики.

Школой И. П. Павлова долгое время изучалось взаимоотношение высшей нервной деятельности и половых гормонов методикой условных рефлексов. Петрова (1936) в своих опытах нашла, что после кастрации всегда ослабевает высшая нервная деятельность собак и главным образом повреждаются тормозные процессы.

Животные слабого тормозного типа непосредственно после кастрации становятся оживленными, более работоспособными. Такое временное оживление скоро сменяется депрессией и неработоспособностью. Особенно сильное воздействие оказывает на кору головного мозга рано проведенная кастрация (Архангельский, 1937). Под влиянием дачи брома улучшается высшая нервная деятельность кастрированных животных (Яковлева, 1938; Усиевич и сотр., 1938). Лигатура одного семявыносящего протока, плюс пересадка яичка или только пересадка яичка сама по себе вызывает временное усиление работоспособности (Соловейчик, 1932). Ослабление процессов возбуждения и торможения у старых собак (Андреев, 1924; Маринеско и Крейнделер, 1934) нельзя объяснить только недостатком андрогенов, несмотря на то, что эти изменения очень напоминают те, которые наблюдаются у собак после кастрации (Иванов-Смоленский, 1949/52). Под влиянием кастрации усили-

вается секреция желудочного сока и моторная функция желудка у собак, а под влиянием гистамина уменьшается секреция желудочного сока (Генес и сотр., 1952), но все эти изменения нормализуются после дачи метилтестостерона или тестостеронпропионата.

Во время пубертатного возраста половые гормоны оказывают стимулирующее влияние на кору головного мозга кретинов. Больные, не получившие тироксина, начинают расти под влиянием воздействия андрогенов, у них ускоряются процессы образования условных рефлексов и улучшаются синтетические и аналитические функции. Такое действие продолжается только восемь месяцев. Интересно отметить, что после кастрации только тогда появляются кастрационные клетки в передней доле гипофиза, если связь между гипофизом и центральной нервной системой сохранена (Хольвег и сотр., 1932).

ДЕЙСТВИЕ НА ЭНДОКРИННУЮ СИСТЕМУ

Действие андрогенов яичка на аденогипофиз и яички. Работа яичка находится под влиянием гонадотропных гормонов аденогипофиза. После удаления гипофиза прекращается сперматогенез и наступают атрофические изменения в яичках. Сперматогонии еще видны некоторое время, но скоро замещаются сертолиевыми клетками. Число клеток Лейдига уменьшается, и в них обнаруживаются признаки дегенерации. Понижение функции яичка подтверждается еще признаками обратного развития половых органов. Удаление яичек сопровождается возникновением т. н. кастрационных изменений в аденогипофизе, к ним относится увеличение числа базофильных клеток и количества базофильного коллоида. Увеличивается выделение фолликулостимулирующего гормона. Под влиянием тестостерона исчезают все явления, связанные с кастрацией, и большие дозы тестостерона могут настолько подавлять гонадотропную функцию, что прекращается сперматогенез и яички атрофируются. Это надо вспомнить, когда мы прибегаем к применению тестостерона для лечения нарушений половой потенции. Если тестостерон вводится непосредственно после удаления гипофиза, то парадоксальным образом он поддерживает сперматогенез. Если тестостерон применяется тогда, когда сперматогенез уже прекратился, он не в состоянии возобновить процессы сперматогенеза (Нелсон и сотр., 1936; Чу, 1940).

У мужчин с гипогонадизмом яички увеличиваются под влиянием андрогенов (Уэст и сотр., 1938; Вилларе и сотр., 1938; Спенс, 1940). Гонадальное действие андрогенов осуществляется, как правило, посредством аденогипофиза.

Подвижность сперматозоидов зависит от секреторной деятельности добавочных половых желез и, таким образом, косвенно, от действия андрогенов. На этом явлении основана чувствительная биологическая проба, служащая для определения андрогенов (Мур и сотр., 1930b). Жизнеспособность сперматозоидов тоже зависит от наличия андрогенов. Наличие лимонной кислоты и фруктозы в придаточных половых органах нужно для сохранения жизнеспособности сперматозоидов. Содержание этих веществ уменьшается после кастрации, но введение тестостерона снова восстанавливает нормальные соотношения (Хамфри и сотр., 1948). Содержание гиалуронидазы в сперматозоидах зависит тоже от андрогенов, т. к. увеличивается содержание фруктозы в сперме.

Опускание яичек в мошонку вызывается действием гонадотропных гормонов, но андрогены тоже принимают участие в этом процессе. У резус-обезьян дачей тестостерона можно было получить преждевременное опускание яичек (Хемилтон, 1938; Мартин, 1939).

Некоторые авторы считают, что андрогены специфическим образом задерживают секрецию гонадотропного гормона, но не оказывают никакого влияния на работу тиреотропного и соматотропного гормонов (Пашкис и сотр., 1954). Мы считаем, что данное утверждение соответствует истине только в отношении работы соматотропного гормона. Наши наблюдения убедили нас в том, что тестостерон тормозит работу базофильных клеток *in toto*.

Под влиянием тестостерона наступает атрофия яичников. Атрофия яичников связана не только с гонадотропным торможением, но и с непосредственным влиянием тестостерона.

Связь яичек со щитовидной железой. Связь между этими железами двухсторонняя. Под влиянием кастрации уменьшаются размеры щитовидной железы у крыс (Коренчевски, 1930). С другой стороны, после удаления щитовидной железы, спустя 20 дней после операции, уменьшаются размеры яичек петуха на одну десятую часть нормальной величины и яички не в состоянии больше приводить сперматозоиды к созреванию (Бёнуа и сотр., 1934). Взаимосвязь осуществляется через аденогипофиз. Под влиянием тестостерона увеличивается щитовидная железа у мышей и одновременно с этим уменьшается в ней содержание коллоида (Селье, 1939а).

Взаимосвязь яичек и околощитовидных желез. Под влиянием тестостерон-пропионата умножается число митозов в околощитовидных железах у молодых крыс и наблюдаются признаки гиперфункции (Натансон и сотр., 1940). Через 2 часа после введения 20 мг тестостерон-пропионата повышается уровень кальция сыворотки у человека (Клоц и сотр., 1947). Андрогены усиливают образование мозоли после перелома (Дербруннер, 1945). Они оказывают благоприятное влияние на климактерический остеопороз (Рейфенштейн и сотр., 1947).

Кора надпочечников и андрогены яичка. На существование определенной взаимосвязи между корой надпочечников и яичками указывает тот факт, что размеры надпочечников у самцов-крыс меньше, чем у самок. После кастрации у самцов увеличиваются надпочечники, а после дачи андрогенов самкам кора надпочечников у них уменьшается до размеров коры надпочечников у самцов. Под влиянием тестостерона наступает атрофия зоны Х. Существует определенная взаимная помощь между андрогенной функцией коры надпочечников и работой яичек; правда, 17-кетостероиды андрогенного действия не могут предотвратить развитие кастрационных изменений в гипофизе, но через год после кастрации наступает выраженная гиперплазия коры надпочечников у морских свинок и половой член, предстательная железа и семенные пузырьки животных продолжают развиваться (Шпигель, 1939/40). Под влиянием кортизона увеличивается число сперматозоидов у мужчин (Трабукко, 1952). Под влиянием тестостерон-пропионата уменьшаются все зоны коркового слоя надпочечников взрослых мышей (Селье, 1939а).

Под влиянием андрогенов уменьшается выделение 11-оксистероидов (Веннинг и сотр., 1947). Нельзя оценить изменения выделения 17-кетостероидов после введения тестостерона, т. к. часть тестостерона превращается в 17-кетостероиды.

ДЕЙСТВИЕ ТЕСТОСТЕРОНА НА ДРУГИЕ ОРГАНЫ

Почки. Под влиянием андрогенов почки мышей увеличиваются и наблюдается гипертрофия эпителия проксимальных и дистальных извилистых канальцев (Селье, 1939b). У крыс наблюдается увеличение просвета канальцев и рост эпителиальных клеток (Коренчевски и сотр., 1940).

Подчелюстная железа. У мышей наблюдается некоторое половое отличие в строении этой железы; у самцов преобладают канальцы, у самок — ацинусы. После кастрации строение железы изменяется и приобретает сходство с железой самок. Введение андрогенов восстанавливает нормальную структуру железы.

Если самки получают тестостерон, то структура подчелюстной железы становится похожей на строение этой железы у самцов (Лакассань, 1940a, b, c; Лакассань и сотр., 1941a, b, c).

Островковый аппарат. Кастрация морских свинок влечет за собой гиперплазию островков (Ратери и сотр., 1938). Если собаки ежедневно в течение двух недель получают по 10 мг тестостерон-пропионата, у них полностью исчезают островки.

Экспериментальные данные относительно взаимоотношений печени и андрогенов противоречивы.

Костная система. Общеизвестно, что после кастрации усиливается рост трубчатых костей в продольном направлении. В литературе, однако, имеются противоречащие данные (Мур, 1922; Помера и сотр., 1941; Березкина, 1948/49). Причина этих изменений также неизвестна, как и неизвестна причина истощения после кастрации одних и полнота других. Не имея другого объяснения, мы связываем данное явление с конституциональными особенностями.

Разница в строении костной системы тоже относится ко вторичным половым признакам. Плечевой пояс и форма таза у кастратов до пубертата и больных ранним гипогонадизмом имеют женские формы.

Андрогены и вес тела. После кастрации вес тела обычно уменьшается. Введение тестостерон-пропионата у людей обычно вызывает прибавление в весе евнухов и евнухоидов (Вилларе и сотр., 1938; Спенс, 1940; Кенъон и сотр., 1940). При оценке результатов таких опытов всегда надо учитывать аппетит и действие андрогенов, задерживающее воду в организме.

Андрогены способствуют развитию мускулатуры. Это доказывается как данными экспериментов на животных (Папаниколау и сотр., 1938), так и клиническими наблюдениями. Преждевременное половое созревание на почве опухолей коры надпочечников с гиперпродукцией андрогенов, как известно, сопровождается сильным развитием мускулатуры («геркулесовы дети»). При атрофической миотонии, где одновременно имеются миопатия, атрофия яичек и дегенерация коры надпочечников, введение 25 мг тестостерон-пропионата через день в течение двух месяцев усиливает трудоспособность больных на 50% (Хессер и сотр., 1940). Объем сердечной мускулатуры увеличивается под влиянием введения тестостерон-пропионата; удлиняются отдельные мышечные волокна (Коренчевски и сотр., 1941). Принимая все это во внимание, можно было ожидать повышения кровяного давления под влиянием тестостерона. Литературные данные указывают на то, что тестостерон не оказывает никакого влияния на кровяное давление (Грин, 1938).

Яички и кроветворение. То обстоятельство, что у мужчин в среднем содержится больше эритроцитов в крови, чем у женщин, само по себе говорит о роли андрогенов. Эксперименты на животных доказывают то же самое. После кастрации уменьшается число эритроцитов в крови у самцов-крыс. После дачи тестостерона число красных кровяных телец нормализуется (Стейнгласс и сотр., 1941). Введение тестостерона самкам вызывает гиперплазию костного мозга. В отношении воздействия андрогенов на образование гемоглобина в литературе имеются противоречивые данные.

Исследования, проведенные у доноров, говорят о том, что у мужчин быстрее регенерируются не только эритроциты, но и гемоглобин (Фаулер и сотр., 1942).

ДЕЙСТВИЕ АНДРОГЕНОВ НА ОБМЕН ВЕЩЕСТВ

Действие на белковый обмен. Из вышеизложенного явствует, что тестостерон стимулирует рост и развитие многих органов. Это само по себе говорит о белково-анаболическом действии тестостерона. Тестостерон и родственные ему соединения обладают анаболическим влиянием в отно-

шении белкового обмена (Кеньон и сотр., 1941). При оценке белково-анаболического влияния, как в эндокринологии вообще, надо принимать во внимание множество факторов. Андрогены яичка, как известно, подавляют работу коры надпочечников. Такое влияние сопровождается понижением выделения азота в результате понижения продукции глюкокортикоидов, обладающих катаболическим влиянием на белковый обмен. Анаболическое действие, конечно, не тождественно с подавлением катаболизма белков. Андрогены являются соединениями, участвующими в построении белков. Влияние андрогенов на белковый обмен осуществляется отчасти посредством аденогипофиза, отчасти через непосредственное воздействие на энзиматические системы, участвующие в белковом обмене. Кастраты, евнухи, дети до пубертатного возраста и женщины в климактерическом возрасте усиленно выделяют креатин. Введение тестостерона нормализует обмен креатина в этих случаях. Белково-анаболическое действие андрогенов главным образом направлено на обмен веществ мышечной системы; под влиянием андрогенов картина белков крови не изменяется (Кеньон и сотр., 1940; Саттон, 1941). Отдельные стероиды андрогенного действия неодинаково влияют на процессы анаболизма белков. За последнее время были получены стероиды с незначительным андрогенным влиянием, но выраженным белково-анаболическим действием (метиландростендиол, норандростенолопропионат). Так как эти препараты обладают лишь незначительным вирилизирующим эффектом, их успешно можно применять и для лечения женщин.

В отношении влияния андрогенов на углеводный обмен в литературе имеются противоречивые данные. Нами уже отмечалось, что у кастрированных животных наблюдается гипертрофия островкового аппарата и что тестостерон предохраняет животных от возникновения гипертрофии. В то же время у этих же авторов имеются данные о действии тестостерона, понижающем уровень сахара крови (Ратери и сотр., 1938). Противоречия литературных данных связаны отчасти с тем, что авторы не принимали во внимание всю сложность регуляции уровня сахара крови. Андрогены подавляют секрецию глюкокортикоидов, и это влечет за собой понижение уровня сахара крови даже в случае повреждения островкового аппарата благодаря андрогенному влиянию. Результат всегда зависит от количественных соотношений факторов, участвующих в поддержании определенного равновесия.

Очень трудно составить мнение относительно *взаимосвязи между функцией яичек и жировым обменом*. Ожирение и прибавление в весе являются обычно индикаторами жирового обмена. Это неправильно. Особенно это касается гонадальной функции. После кастрации уменьшается вес более увесистых органов: костей и мышц. Таким образом, даже значительное увеличение жировой ткани может оставаться скрытым, если судить только на основании изменения веса тела. Ожирение является результатом нарушения состояния сложного эндокринного равновесия, в котором необходимо отдельно оценить роль каждого фактора: усиленного или недостаточного питания, характера работы, семейных факторов и функции отдельных эндокринных желез. Таким образом, кастрация изменяет деятельность щитовидной железы, и понижение основного обмена может способствовать прибавлению в весе. Несмотря на то, что ожирение является результатом калорийного равновесия, оно никогда не зависит только от одного фактора. Распределение жиров в организме находится частично под влиянием половых гормонов.

Действие андрогенов на минеральный обмен. Андрогены наподобие минералокортикоидов вызывают задержку натрия, хлора и воды в организме. Под влиянием андрогенов уменьшается выделение воды и поваренной соли (Торн и сотр., 1938; Кеньон и сотр., 1942а; Кеньон и сотр., 1942b). В то же время уровень натрия крови остается нормальным. Под влиянием тестостерона понижается выделение кальция и фосфора, чем объясняется благоприятное влияние андрогенов при остеопорозе (Рейфенштейн и сотр., 1947). Под влиянием андрогенов умеренно усиливается основной обмен. У кастратов основной обмен может быть нормальным или слегка повышенным.

ВТОРОЙ ГОРМОН ЯИЧКА

По аналогии с эстрогенами уже давно предполагают, что существует еще один гормон яичка. Попытки получения этого гормона до сих пор не увенчались успехом. Экспериментальным фактом является то, что в водном экстракте яичек содержится вещество, тормозящее секрецию фолликулостимулирующего гормона, но не обладающее андрогенным влиянием. Не решен еще вопрос о том, является ли данное вещество «ингибином» или эстрогеном, продуцируемым сертолиевыми клетками. Ниже обобщим данные экспериментальных поисков (Хеллер и сотр., 1948; Бертронг и сотр., 1949; Хауард и сотр., 1950).

Под влиянием экстракта яичка без содержания андрогенов не наступают кастрационные изменения в аденогипофизе, не усиливается секреция фолликулостимулирующего гормона и не атрофируются половые органы. Опыты с парабиотическими животными показывают, что гипофиз самцов реагирует на дачу водного экстракта яичка более чувствительно, чем гипофиз самок, далее, что образование фолликулостимулирующего гормона предшествует образованию лютеинизирующего гормона. При парабиозе самки с самцом, у которого яички были подвергнуты рентгеновскому облучению, самки попадают в состояние постоянной течки. Дача водного экстракта не влияет на течку у этих самок. Этим можно доказать, что благодаря рентгеновской атрофии канальцев яички не в состоянии вырабатывать вещество, обладающее тормозным влиянием в отношении гипофиза. Дегенерация канальцев яичка, независимо от причины ее возникновения, влечет за собой следующие изменения: в аденогипофизе появляются кастрационные клетки, в знак базофильной гиперфункции увеличивается число базофильных клеток и накапливается базофильный коллоид, далее, обнаруживается повышенный уровень фолликулостимулирующего гормона в крови и моче. Придаточные половые органы остаются без изменений. Ингибин или какой-то эстроген яичка вырабатывается, по всей вероятности, сертолиевыми клетками.

ДЕЙСТВИЕ КАСТРАЦИИ НА ОРГАНИЗМ

Ниже даем краткий обзор тех изменений, которые следуют за удалением мужских гонад в организме, подчеркивая, что последствия кастрации зависят от того, когда последняя была произведена: до или после достижения половой зрелости. Имеются еще некоторые отличия и в зависимости от вида животного.

Кастрация у млекопитающих вызывает очень пестрый симптомокомплекс. Удаление яичка на одной стороне не вызывает обычно никаких последствий, т. к. оставшееся в организме яичко подвергается гипертрофии. Двухсторонняя кастрация молодых животных влечет за собой более глубокие изменения, чем билатеральная кастрация старых животных. У молодых не развиваются придаточные половые органы, у старых животных они атрофируются и прекращают функционировать. Теряется половая активность и дикость, хотя животные еще временно способны к случке. Их поведение становится спокойным, безразличным. В аденогипофизе отмечаются кастрационные изменения, увеличивается содержание фолликулостимулирующего гормона гипофиза и повышается его концентрация в крови и моче. Щитовидная железа после кастрации гипертрофируется (*Андерсен и сотр., 1933*). В литературе имеются случаи атрофии щитовидной железы после кастрации. Утолщаются *zona fasciculata* и *zona reticularis* надпочечника, и увеличивается объем надпочечников. Обратное развитие вилочковой железы у кастрированных животных запаздывает.

ДЕЙСТВИЕ ПЕРЕДОЗИРОВКИ ТЕСТОСТЕРОНА НА ЖИВОТНЫХ И НА ЛЮДЕЙ РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА

Действие андрогенов было изложено подробно. Ниже следует только краткий обзор действия передозировки тестостерона (*Рубенштейн и сотр., 1941; Шей и сотр., 1941; Селье и сотр., 1942*). Большие дозы тестостерона у взрослых усиливают процессы сперматогенеза, увеличивается объем яичек, сперматозоиды становятся более подвижными. Увеличивается предстательная железа. Наступают гипертрофические изменения в костном мозгу (*Домм и сотр., 1943; Табер и сотр., 1943*), и увеличивается число эритроцитов и ретикулоцитов (*Крат, 1946*). Повышается уровень щелочной фосфатазы крови (*Бухвальд и сотр., 1944*). Понижается толерантность к углеводам (*Люис и сотр., 1942*). Понижается также выделение натрия, калия, хлора, фосфора и общего азота (*Торн и сотр., 1938; Гордан и сотр., 1947; Уэст и сотр., 1951*).

В последнее время часто наблюдаются случаи передозировки тестостерона в связи с его применением для лечения рака грудной железы у женщин. После длительного применения тестостерона у женщин прекращается овуляция, возникают различные расстройства менструального цикла, позже наступает аменоррея и атрофия яичников. Увеличиваются размеры клитора, вырастают усы и борода, и усиливается рост волос по всему телу. Волосы на голове выпадают, следуя мужскому типу облысения. Голос становится глубоким. Белково-анаболическое и задерживающее воду в организме действие тестостерона отчетливо обнаруживаются. Отделение молока полностью прекращается под влиянием передозировки тестостерона.

Интерстициальные опухоли яичка сопровождаются изменениями в организме, полностью соответствуя картине передозировки тестостерона. Если опухоль развивается еще до пубертатного возраста, то ускоряются рост и развитие наружных половых органов и добавочных половых желез. Одновременно с этим в начале заболевания больные продолжают расти в ускоренном темпе, но в результате раннего окостенения эпифизарных фуг в конечном итоге они остаются низкорослыми. Уменьшается секреция гона-

дотропного гормона (фолликулостимулирующего гормона) и подавляются процессы сперматогенеза (Хекель, 1939; Харкстал и сотр., 1949).

Большие дозы тестостерона защищают животных от возникновения каstrationных изменений после произведенной кастрации.

Тестостерон предотвращает атрофию семенных пузырьков в эксперименте на животных после удаления гипофиза. Имеются литературные данные, утверждающие полное восстановление процессов сперматогенеза (Нелсон, 1940). Задерживается рост эпифизарных хрящей (Рейсс и сотр., 1946). Рост, как правило, ускоряется. Тестостерон противодействует атрофии коры надпочечников (Леонард, 1944; Цицине и сотр., 1950).

Под влиянием больших доз тестостерона *zona fasciculata* и *reticularis* коры надпочечников становится более тонкой и уменьшается липогрануляция.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧКА

Яички очень чувствительно реагируют на воздействие вредных факторов как местного, так и общего значения. Особенно выраженной чувствительностью отличается зародышевый эпителий, отвечающий на воздействие самых различных вредных факторов нарушением процессов сперматогенеза. Сильно действующие вредные факторы вызывают атрофию, менее сильно действующие — гипоплазию яичка. В результате этого наступает полное прекращение или только понижение функции яичек. Очень редко встречаются заболевания, где опухоли яичка сопровождаются гипергормональными симптомами: супервирилизацией, феминизацией.

Разрушающими яички местными процессами могут быть воспаления. Среди острых воспалительных процессов чаще всего мы встречаемся с гонореей и паротитом как факторами, повреждающими яичко. Из хронических воспалений сифилис отчасти как гумма, отчасти как диффузное хроническое воспаление вызывает заболевание яичка.

Среди причин атрофии яичка нередко встречаются расстройства местного кровообращения. Сращения после операции по поводу варикоцеле, застой, закручивание семенного канатика, эмболия сосудов малого таза или закупорка этих сосудов в результате тромбоза, далее, кровоизлияния в ткани яичка по любой причине могут привести к возникновению атрофических изменений яичка.

Яичко, как менее защищенный орган, часто повреждается.

Зародышевый эпителий очень чувствительно реагирует на воздействие лучей рентгена или радия. Облучение разрушает в первую очередь сперматогонии. Уменьшается число сертолиевых клеток под влиянием облучения, в то время как клетки Лейдига остаются неизменными.

Опухоли яичка, неактивные в гормональном отношении, могут стать причиной атрофических изменений.

Современи введения метода биопсии яичка были отмечены различные типы атрофических изменений, общей патологической чертой которых является гиалиновая дегенерация канальцев в сопровождении перитубулярного фиброза или без него. Сертолиевы клетки либо остаются нетронутыми, либо тоже подвергаются дегенеративным изменениям. Клетки Лейдига обычно не повреждаются.

Факторы, вредно действующие на организм, могут повреждать и яичко. Как этиологические факторы, среди острых инфекционных заболеваний к атрофии яичка могут привести брюшной тиф, ундулирующая лихорадка, малярия, паротиты, корь, моноцитарная ангина и гепатиты. В последнем случае, кроме непосредственного вредного влияния на почве вирусной инфекции, повреждение печени играет роль этиологического фактора.

Все виды отеков могут вредно влиять на функцию яичек или стать причиной возникновения атрофических изменений яичка.

Среди интоксикаций алкоголь вредно действует на зародышевый эпителий, но почти все химические вещества (при хроническом отравлении ими) могут вызвать атрофию яичка.

Гормональные причины вызывают гипопластические или атрофические изменения яичек по различным механизмам. Понижение секреции гонадотропного гормона аденогипофиза является одной из наиболее часто встречающихся причин гипоплазии яичка, т. е. гипогонадизма.

При циррозе печень не в состоянии расщеплять эстрогены, которые, накапливаясь в организме, могут привести к атрофии яичка. «Ятрогенные» атрофии яичка в последнее время все чаще встречаются как в результате передозировки тестостерона, так и в связи с применением эстрогенов для лечения рака предстательной железы (Хауард и сотр., 1950).

С возрастом наступают атрофические изменения яичек, которые сопровождаются симптомами, подобными климаксу у женщин.

При изложении вредных (с точки зрения функции яичка) факторов нельзя не говорить о роли психической травмы. Может быть, психические травмы гораздо чаще фигурируют как этиологические факторы, чем мы думаем. Психические травмы могут приостановить функцию яичек не только временно, но очень быстро могут вызывать атрофию яичек.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ, СВЯЗАННЫХ С РАССТРОЙСТВОМ ФУНКЦИИ ЯИЧКА

Заболевания, связанные с расстройством функции яичек, делятся на гипofункциональные и гиперфункциональные заболевания. Заболевания обеих групп могут происходить либо от самого яичка (периферически-глангулярные формы), либо из центральной части гонадотропно-тестостероно-ингибиновой системы (церебропитуитарные формы). Определенная часть периферических глангулярных заболеваний яичка с гипofункцией характеризуется усиленным выделением гонадотропного гормона (гипергонадотропный гипогонадизм), другая часть заболеваний этой группы характеризуется низким ростом, присоединяющимся к негипергонадотропному гипогонадизму. К этим последним относятся кретинизм, монголоидизм и различные виды нанизма негипофизарного происхождения с наличием гипогонадизма.

Клиническая картина гипofункциональных заболеваний яичка с гипергонадотропизмом во многом зависит — помимо локализации основного процесса — еще от того, в какой период жизни началось заболевание.

Различаются следующие формы допубертатного гипергонадотропного гипогонадизма: евнухизм, являющийся по сути дела агонадизмом, синдром Клинефелтера, соответствующий первичному тубулярному гипогонадизму,

синдром «только сертолиевых клеток», гипогонадизм с отсутствием клеток типа Лейдига и азооспермией.

Типичным представителем постпубертатного гипергонадотропного гипогонадизма является взрослый кастрат или мужчина в климаксе.

К этой группе причисляются еще опухоли яичка неэндокринного характера.

Церебропитуитарные формы (гипогонадотропные) гипофункциональных заболеваний яичка тоже отличаются друг от друга, в зависимости от того, когда произошло повреждение гипоталамуса или гипофиза.

Имеются т. н. чистые формы допубертатного гипогонадотропного гипогонадизма: евнухоидизм (недостаток фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов), протрагированный пубертат (по-видимому, затруднена утилизация гонадотропного гормона) и крипторхизм (недостаток лютеинизирующего гормона). Имеются еще гипогонадотропные гипогонадизмы, сопровождающиеся нарушением функции других гормональных систем. К числу этих заболеваний относятся гипофизарный инфантилизм с понижением секреции гормона роста, адипозогенитальная дистрофия, синдром Лауренс—Мун—Бидля, при котором одновременно наблюдаются гипогонадотропизм, гипофионизм и ожирение, далее, ранние формы пангипопитуитаризма (ранняя форма болезни Симмондса).

Во время пубертата и после него гипогонадотропный гипогонадизм проявляется в форме евнухоидизма. По клинической картине он очень похож на евнухизм, начинающийся в этом же возрасте, только имеет более бедную симптоматику.

Как в связи с женским гипогонадизмом, мы и здесь подчеркиваем, что под евнухоидизмом следует понимать всегда церебропитуитарный гипогонадизм, а под евнухизмом подразумевается всегда периферически-гlandулярный гипогонадизм. Если последний имеет бедную симптоматику, то мы говорим о стертой форме евнухизма, а не о евнухоидизме.

К числу гиперфункциональных заболеваний яичек относятся опухоли яичка, проявляющие эндокринную активность. Часть этих опухолей вырабатывает тестостерон и, в зависимости от времени появления, вызывают преждевременное половое созревание или явление супервирилизации. Другие опухоли яичек сопровождаются явлением феминизации в результате выработки эстрогенов. Имеются опухоли яичек, продуцирующие хорионгонадотропин.

Причиной гиперфункции яичка может быть частичная базофильная или полная (базофильная и эозинофильная) гиперфункция аденогипофиза.

Из упомянутых выше заболеваний поздний пубертат, евнухоидизм и крипторхизм были изложены вместе с гипофизарными заболеваниями.

Ниже приводим классификацию заболеваний на почве нарушения функции яичек, созданную с учетом вышесказанного. Замечание: подробно будут изложены только заболевания, обозначенные знаком +.

1. Гипофункциональные заболевания

1. Периферические glandулярные формы (негипогонадотропные)

а) гипогонадотропный гипогонадизм

α) заболевания до полового созревания евнухизм (пангипогонадизм или агонадизм)+

- частичные расстройства функции канальцев яичка
- синдром Клинефелтера (недостаток ингибина)⁺
- синдром «только сертолиевых клеток»⁺
- гипогонадизм с недостатком клеток типа Лейдига⁺
- синдром Тёрнера мужчин. Агенез яичка⁺
- β) заболевания, начинающиеся во время пубертата
 - кастрация во время пубертата
 - частичный синдром Клинефелтера
 - гипо-, азооспермия
- γ) заболевания, начинающиеся после пубертата
 - поздняя кастрация
 - различные дегенерации яичек с поздним началом климакс мужчин⁺
- б) негипогонадотропные гипогонадизмы с низким ростом (кретинизм, монголоидизм, негипофизарный нанизм с гипогонадизмом)
- в) опухоли яичка с эндокринной функцией⁺
- 2. Церебропитуитарные формы (гипогонадотропные)
 - а) чистые гипогонадотропные гипогонадизмы
 - α) заболевания до пубертата
 - евнухоидизм (недостаток ФСГ + ИКСГ)
 - протрагированный пубертат (торможение утилизации?)
 - крипторхизм (недостаток ИКСГ)
 - β) во время пубертата
 - пубертатная форма евнухоидизма
 - γ) после пубертата
 - поздний евнухоидизм и евнухизм
 - б) гипогонадотропные гипогонадизмы с нарушением функции других гормональных систем
 - α) заболевания до пубертата
 - болезнь Бабинского—Фрёлиха
 - болезнь Лауренс—Мун—Бидля
 - гипофизарный инфантилизм
 - ранняя форма болезни Симмондса
 - β) заболевания с гипофункцией гипофиза, начинающиеся после пубертата, в сопровождении гипогонадизма (неэндокринные опухоли гипофиза)

II. Гиперфункциональные заболевания

- 1. Периферические glandулярные формы
 - а) опухоли яичка с эндокринной функцией
 - α) опухоли, продуцирующие тестостерон⁺
 - ложное преждевременное половое созревание
 - супервирилизация
 - β) опухоли, продуцирующие эстроген⁺
 - феменизация
 - γ) опухоли, продуцирующие хорионгонадотропин⁺
- 2. Церебропитуитарные формы
 - базофильная функция передней доли гипофиза
 - болезнь Кушинга

ЗАБОЛЕВАНИЯ ДО ПОЛОВОЙ ЗРЕЛОСТИ

ЕВНУХИЗМ

Говоря о евнухизме, мы имеем в виду таких людей, у которых имелись яички, но они были либо удалены хирургическим путем, либо разрушились на почве какого-то заболевания или облучения. Человек, лишенный яичек, называется евнухом. Несмотря на то, что удаление или разрушение яичек произошло рано, характерные особенности евнухизма vyplывают на поверхность только во время пубертатного возраста.

Яички как цитогенные и эндокринные железы проявляют двойную функцию: в них созревают сперматозоиды и продуцируются тестостерон и ингибин или эстроген. Кастрация сопровождается прекращением обеих функций.

В зависимости от того, когда произошло удаление или разрушение яичка, мы различаем предпубертатные (ранние), пубертатные и постпубертатные формы евнухизма. Клинические картины первой и последней форм довольно различны, и поэтому уместно отдельно обратить внимание на их особенности.

Среди причин евнухизма в первую очередь следует указать на перенесение в раннем детском возрасте инфекционных заболеваний. Общеизвестной является «тесто-тропность» вируса паротитов. Среди хронических инфекционных заболеваний туберкулез часто поражает надпочечники, с которых он может распространяться на яички. Помимо туберкулеза наиболее часто встречающейся причиной позднего евнухизма является сифилис. Операции по поводу удаления грыжи или по поводу крипторхизма при неправильной оперативной технике могут привести к нарушению кровообращения яичка. в результате чего может наступить дегенерация яичек. Нередки случаи повреждения яичек и перекручивания семенного канатика. В этих случаях иногда приходится прибегнуть к хирургическому удалению яичек. Хирургическая кастрация в настоящее время чаще всего производится по поводу опухолей яичка, рака предстательной железы и туберкулезного поражения яичек.

В образовании двухстороннего врожденного отсутствия яичек играют роль наследственные факторы. По литературным данным, в этих случаях нередко наблюдается семейный характер (Харкстал, 1943; Рейфенштейн, 1947; Рот, 1947).

Случаи атрофии яичек на почве психических травм имеются и среди наших собственных наблюдений.

Анамнез при раннем евнухизме дает мало сведений. Это и понятно, если учесть, что предпубертатный гипогонадизм является, по сути дела, физиологическим состоянием. Родители замечают чаще всего в 6—8-летнем возрасте ребенка, что мошонка пустует и половой член мальчика меньше нормального. Ребенок в школе осознает, что он «не такой, как остальные». Поскольку это встречается с открыто выражаемыми переживаниями родителей, психические конфликты могут возникнуть рано. Отсутствие половой жизни у рано кастрированных не замечается и не вызывает жалоб. То, чего никогда не было, не сопровождается таким сознанием потери, как однажды существовавшее.

Иначе обстоит дело у лиц с поздно происходящей кастрацией, которые по-разному реагируют на потерю потенции и угасание полового интереса.

У одних возникают психозы, другие ищут спасения в работе (что редко встречается), а есть люди, которые возмещают потерянное едой и выпивкой.

В случае кастрации, произведенной после пубертатного возраста, больные часто жалуются на приливы. Большая часть жалоб больных в случае поздней кастрации связана с атрофией половых органов и исчезновением вторичных половых признаков.

Физикальное обследование. При осмотре больных с ранней формой евнухизма, кроме маленьких размеров наружных гениталий, отсутствия или не-



Рис. 137. Евнухизм

большой величины яичек и бледности кожи, ничего особенного не отмечается. Почти все характерные особенности ранней формы евнухизма обнаруживаются только в возрасте 16—18 лет. В этом возрасте уже ясно, что у этих людей не было пубертата. Признаки отсутствия пубертата при осмотре: половой член остается маленьким, мошонка тоже маленькая, ее кожа не морщинистая, мошонка нередко пустая. Волосы на лобке либо полностью отсутствуют, либо вырастают редкими. В последнем случае они не образуют треугольника. Волос в подмышечной впадине тоже нет или они очень редки, не вырастают усы и борода. Волосы на голове густые и тонкие (волосы художника). Евнухи не лысеют и, в противоположность евнухизмом (Хемилтон, 1960).

Очень характерными являются «евнухоидный высокий рост» и «евнухоидные пропорции тела» (рис. 137). В результате недостатка тестостерона эпифизарные фуги закрываются поздно, вследствие чего рост продолжается дальше нормального срока. Усиленный рост характеризуется еще очень длинными конечностями. Длина нижней половины тела больше верхней, и резко увеличивается расстояние растяжения рук. Евнухоидные пропорции тела удачно характеризуются выражением «длинноногие». Поставить диагноз только на основании длинных конечностей нельзя, т. к. длинные конечности могут быть у здорового человека, так же как существует пропорциональный, семейного характера гигантский рост без эндокринных нарушений. Такое явление наблюдается у некоторых африканских племен. Руки и ноги евнухов тонкие и длинные («руки художника»). Кифосколиоз и иксообразные ноги наблюдаются часто.



Рис. 138. Мошонка больного с рис. 137

Кожа мягкая, как бархат, иногда сухая, рано сморщивается (особенно у наружного угла глаз и вокруг рта). Акне у этих больных почти никогда не встречаются. Характерным следует считать бледно-желтую окраску кожи лица, связанную с понижением содержания меланина и увеличением количества каротина.

В маленькой, не морщинистой, слабо пигментированной мошонке располагаются маленькие и мягкие на ощупь яички (рис. 138). В части слупчаев яички не опустились, иногда они апластичны. Половой член маленький, вялый. Предстательная железа маленькая, еле прощупывается. В случае ожирения может отлагаться большое количество жира в грудных железах. Жир распределяется по женскому типу; подкожная жировая подушка располагается главным образом в области живота, таза и лобка.

Голос, в результате недоразвитости гортани, высокий. Со стороны костей обнаруживается целый ряд рентгенологических изменений. Закрывание эпифизов наблюдается очень поздно (около 30 лет). Черепные швы тоже поздно срастаются. Вследствие вторичной гиперплазии гипофиза иногда отмечается увеличение размеров турецкого седла. Со стороны позвонков часто наблюдаются остеопоротические изменения. Щитовидный хрящ долго не подвергается окостенению (Харкстал и сотр., 1939).

В случае кастрации после пубертата (постпубертатный евнухизм) данные физикального обследования больных отличаются от данных при ранней кастрации тем, что евнухоидные пропорции костного скелета не обнаруживаются. Увеличение размеров турецкого седла наблюдается якобы только тогда, если кастрация происходила до 25-летнего возраста. Трудно этому поверить, т. к. нередко наблюдается умеренное увеличение размеров турец-

кого седла у женщин во время климактерического периода в результате гиперплазии гипофиза. Изменения отмечаются главным образом со стороны наружных половых органов. Уменьшаются размеры полового члена, и исчезает способность эрекции. Наиболее рано наблюдается выпадение волос тела. Очень рано выпадают волосы на грудной клетке. После этого редуют и вслед за этим полностью выпадают волосы в подмышечной впадине, выпадают усы и борода. Редко полностью выпадают волосы на лобке. Кожа рано сморщивается.

Мошонка сморщивается и наблюдается ее депигментация. Предстательная железа не прощупывается.

Часто, но не всегда наблюдается ожирение. Если наблюдается гинекомастия, то она чаще всего является только псевдогинекомастией.

Остеопороз позвонков встречается часто. Кариозные изменения зубов возникают рано.

Либи́до и потенция постепенно угасают, но иногда долгое время остаются, доказывая, что половой акт у человека находится не только под гормональным, но и под нервным управлением. Натренированный рефлексорный механизм временно обеспечивает способность половой жизни даже после удаления яичек.

Умственная деятельность евнухов, как правило, остается удовлетворительной. Они интересуются лучше искусством, чем наукой. Нельзя говорить о существовании какой-то особенной психики у евнухов: очень многое зависит от индивидуальной реактивной способности больных, от которой в данном случае зависит, как больной воспринимает кастрацию. Коварство, ложь являются характерными чертами восточных кастратов, в то время как люди, подвергшие себя кастрации по религиозным соображениям, становятся замкнутыми и шизоидными. Они отличаются повышенной чувствительностью, подавленностью и склонностью к антисоциальным поступкам. Поздние кастраты более склонны к различным психическим извращениям или психозам, чем кастраты, у которых кастрация была произведена еще до пубертатного возраста.

Кастрация не сопровождается почти никакими изменениями процессов обмена веществ. Иногда увеличивается содержание креатина мочи, по всей вероятности в связи с тем, что в результате недостатка тестостерона в организме затрудняется отложение белков. Этим объясняется атония мускулатуры евнухов. Недостаток тестостерона в организме до некоторой степени возмещается андрогенной функцией коры надпочечников.

Нередко наблюдается уменьшение количества эритроцитов и гемоглобина. Отмечается легкая ранимость красных кровяных телец. Иногда понижается основной обмен.

Исследование гормонального зеркала дает надежные данные только после достижения больными 16—18-летнего возраста. В этом возрасте уже отмечается сильное увеличение количества фолликулостимулирующего гормона мочи (Вернер, 1947; МэкКюллег и сотр., 1948; Хауард и сотр., 1950). Может усиливаться выделение лютеинизирующего гормона (Харкстал, 1948). Концентрация 17-кетостероидов мочи может понижаться, но может и увеличиваться в результате усиленной секреции АКТГ (Паллен и сотр., 1942; МэкКюллег и сотр., 1948).

В семенной жидкости не обнаруживаются сперматозоиды.

ЧАСТИЧНЫЕ РАССТРОЙСТВА ФУНКЦИИ СЕМЕННЫХ КАНАЛЬЦЕВ

Как цитогенная, так и гормональная функции яичек могут нарушаться при евнухизме и евнухоидизме. В последнее время было отмечено существование симптомокомплекса, при котором нарушается функция только зародышевого эпителия канальцев яичка, а функция клеток типа Лейдига остается нормальной, в то время как имеются случаи гиполейдигизма различной степени интенсивности в сопровождении расстройства процессов сперматогенеза. Некоторые авторы выделяют отдельно т. н. «синдром только сертолиевых клеток», основанный на отсутствии зародышевых клеток. Повидимому, заболевание, бедное симптомами клинической картины, возникает в результате врожденной аплазии зародышевых клеток (Хеллер и сотр., 1948; Хеллер и сотр., 1949).

Эпителий канальцев яичка очень чувствительно реагирует на различные вредные воздействия, в том числе на инфекции, тепловые эффекты и токсические вредности. Биоптическое исследование нормально функционирующих яичек часто обнаруживает небольшие атрофические участки. Распространенные изменения всегда сопровождаются различными по интенсивности нарушениями процессов сперматогенеза. Наблюдаются случаи, при которых зародышевый эпителий канальцев кажется здоровым, обнаруживаются сперматогонии и даже сперматиды, но они не могут дозревать до сперматозоидов. В других случаях почти полностью отсутствует зародышевый эпителий и на базальной мембране обнаруживаются только сертолиевы клетки. И, наконец, имеются случаи, где тяжелый периканаликулярный фиброз и гиалиновая дегенерация канальцев заранее исключают все возможности восстановления нормального положения. Какова причина дегенеративных изменений канальцев, идет ли речь о разных патологических процессах или дело в разных стадиях одного и того же заболевания — до сих пор еще неясно. В экспериментах на животных можно было получить дегенеративные изменения отводящих семя трубок при помощи применения нитрофуразона. Таким образом, считает Ниссим (1957), возникает нарушение образования семенной жидкости, которое сопровождается гиперплазией интерстициальных клеток и увеличением размеров семенных пузырьков. В случае гипофизэктомии не наступает увеличения размеров семенных пузырьков. Данный симптомокомплекс напоминает синдром Клинефелтера.

Синдром Клинефелтера. Клинефелтер и сотр. (1942) из хаоса гипогонадизмов выделили заболевание, связанное с врожденной дегенерацией канальцевого эпителия яичек; клетки типа Лейдига остаются при этом в большинстве случаев неизмененными. По оригинальному сообщению Клинефелтера, отсутствие «алейдигизма» является неотделимой частью клинической картины. Хеллер и сотрудники (1945), а также Нелсон и сотрудники (1945) считают, что гиалинизация канальцев может сопровождаться нормальной функцией клеток Лейдига или отсутствием этой функции.

Синдром Клинефелтера состоит из следующих симптомов: 1. отсутствие сперматогенеза, 2. нормальные вторичные половые признаки в результате нормальной работы клеток Лейдига, 3. гинекомастия, 4. резкое усиление выделения фолликулостимулирующего гормона, 5. женский генетический пол (см. общую часть). Последний симптом говорит о том, что заболевание относится к числу дисгенезий. В литературе упоминается симптомокомплекс, напоминающий синдром Клинефелтера с той разницей, что у больного

наблюдался мужской генетический пол. Этот симптомокомплекс известен под названием «псевдосиндрома Клинефелтера» и относится к группе приобретенных гипогонадизмов. С помощью гистологического исследования яичка можно дифференцировать его от настоящего синдрома Клинефелтера, являющегося дисгенезией.

По данным новейших исследований *Джекобса* и сотрудников (1959), при синдроме Клинефелтера число половых хромосом должно быть на один больше, чем в норме. У этих больных имеется всего 47 хромосом, из них три половых хромосомы (XXV). По-видимому, «женское генетическое» клеточное ядро образуется тогда, когда в клетках содержатся 2 X-гомосомы. Так как в результате наличия лишней X-гомосомы, при синдроме Клинефелтера также наблюдается подобное положение, то этим можно объяснить наличие хроматин-положительных клеточных ядер.

Причиной повышенного выделения фолликулостимулирующего гормона может быть то, что разрушенный зародышевый эпителий не в состоянии использовать (или инактивировать) фолликулостимулирующий гормон. Возможно, что недостаток — пока гипотетического — ингибина, продуцируемого сертолиевыми клетками, вызывает усиленную секрецию фолликулостимулирующего гормона. Наше наблюдение противоречит этому предположению (*Сабо, Шаш и Юлес*, 1960), т. к. мы обнаружили у одного больного синдромом Клинефелтера, помимо усиленного выделения фолликулостимулирующего гормона, нормальное выделение эстрона, эстрадиола и эстриола. Из этого наблюдения напрашивается вывод: эти 3 естественных эстрогена нетождественны с ингибином. Механизм возникновения гинекомастии у больных синдромом Клинефелтера до сих пор неизвестен.

Помимо пяти основных симптомов синдрома Клинефелтера, можно наблюдать еще другие признаки, связанные с участием — более или менее интенсивным — клеток Лейдига в патологическом процессе. Пропорции костного скелета могут быть евнухоидными, половой член может уменьшаться в размере, и яички могут быть маленькими и более мягкими на ощупь, чем в норме. Прочие признаки гипоплазии: отсутствие усов и бороды, редкие волосы по всему телу и высокий голос.

Рентгеновское исследование костей обычно не обнаруживает патологических изменений, но возраст по окостенению может отставать от нормального возраста больных.

Данные лабораторного исследования больных. При синдроме Клинефелтера может усиливаться выделение фолликулостимулирующего гормона (*Клинефелтер* и сотр., 1942; *Хеллер* и сотр., 1945). Выделение 17-кетостероидов в части случаев понижается.

Исследование семенной жидкости обнаруживает азооспермию. В последнее время в литературе приводился случай с наличием незначительного сперматогенеза.

Для диагноза решающим является биоптическое исследование яичка. При этом наблюдается полная или частичная гиалинизация канальцев. Отдельные канальцы могут целиком закупориваться. Клетки Лейдига могут оставаться нормальными, но их число иногда увеличивается. Иногда отмечается аденоматозное разрастание клеток Лейдига. Характерным следует считать отсутствие признаков воспаления.

Синдром Тёрнера у мужчин (агенез яичек) соответствует такому синдрому Тёрнера, при котором обнаруживается мужской генетический пол

(см. гонадальный агенез в главе о заболеваниях яичника). Мужские индивидуумы, у которых при рождении не обнаруживались гонады, но по фенотипу относились к мужскому полу, потеряли яички, по всей вероятности, в более поздней, следующей за органогенетической фазой стадии внутриутробной жизни. Заболевание соответствует картине евнухизма.

Здесь мы упоминаем описанную Моррисом (1953) «тестикулярную феминизацию». Эти лица с женской внешностью имеют яички, т. е. в этом случае мы имеем дело с псевдогермафродитизмом. Эти лица всегда имеют XV хромосом (Джекобс и сотр., 1959; Кёниг, 1960).

КЛИМАКС У МУЖЧИН

Функция яичек ослабевает с возрастом. Понижение функции начинается несколько позже, чем у женщин, в среднем около 50—60 лет, но чаще около 60 лет. Ввиду того, что понижение функции яичек происходит постепенно, организм мужчин может приспособиться к изменениям нейрогормонального состояния, опираясь при этом на различные механизмы гормонального характера и психической реакции. Поэтому климакс у мужчин, как правило, не сопровождается столь бурными явлениями, как у женщин, и не является заболеванием. Это следует подчеркнуть, т. к. физиологический климакс у мужчин не требует лечения (Хеллер и сотр., 1944).

Иногда нарушение нейрогормонального равновесия все же сопровождается заболеванием организма: неудовлетворительно функционируют компенсаторные механизмы, или, как раз наоборот, функционируют усиленно, и психические реакции несоответствующие. Если климакс у мужчин уже приобретает характер заболевания, его непременно следует лечить. Задачей лечения не может быть восстановление потерянной молодости; лечение должно быть направленным на восстановление нарушенного гормонального равновесия. Нельзя рассматривать климакс мужчин как заболевание яичек. Гипотестостеронизм и тубулярная гипофункция являются только одним из проявлений старения организма. Тот, кто, забывая об этом, думает, что дачей препаратов тестостерона он выполнил свои врачебные обязанности, глубоко ошибается. Понижение сексуальной активности является лишь одним и, следует добавить, далеко не важнейшим признаком климакса у мужчин. Психиатрическое лечение больных нередко является более эффективным в лечении климакса, чем применение гормональных препаратов.

На что жалуются больные климаксом? В первую очередь на понижение полового интереса и угасание потенции. Эти явления наблюдаются и по ходу физиологического климакса и, как явления патологического порядка, должны оцениваться только в том случае, если они сопровождаются тяжелыми психическими реакциями. Нередко либидо, как последняя вспышка, резко усиливается, а изношенная, усталая сосудистая система отстает от «юношеского» темпа, придавая печальный конец жизни, которая не смогла смириться со старостью. Нередки извращения половой жизни у мужчин во время климакса: гомосексуализм, эксгибиционизм, страсть собирать фотографии порнографического характера и пр.

Часто больные жалуются на головные боли, раздражимость, беспокойство, чувство стеснения и депрессии, переходящей нередко в психозы или тяжелую меланхолию. Психические изменения отчасти связаны со склерозом мозговых сосудов.

Иногда беспричинная и сильно выраженная усталость предшествует всем жалобам в связи с сексуальной жизнью. В некоторых случаях активность больных усиливается и они как бы возмещают работой потерянное в половой жизни.

Приливы наблюдаются гораздо реже, чем у женщин в климактерическом периоде. Зябкость и неспособность к потоотделению могут быть симптомами гипотиреоза.

Огромное большинство жалоб связано с артериосклерозом и недостаточностью кровообращения на почве повышения кровяного давления, и только меньшая часть их связана с «невроциркуляторной астенией». Больные часто жалуются на чувство стеснения в груди, отеки ног и полиурию. Последняя чаще всего связана, помимо почечной недостаточности, с гипертрофией предстательной железы.

Больные нередко жалуются на запоры. В случае патологически измененной реактивности, центром их внимания может стать забота о регулярном стуле.

Данные физикального обследования больных мало чем отличаются от нормы. Морщинки кожи, облысение и появление более грубых волос в носовой полости могут быть предвестниками климакса. Яички уменьшаются в размере и становятся более мягкими. Способность к эрекции может долго сохраниться. Часто наблюдается гипертрофия предстательной железы. В определенной части случаев отмечается ожирение (главным образом в области живота).

Исчезают либидо, потенция и эякуляторная способность. Нередко встречается умеренная гинекомастия.

Умственная деятельность может сохраняться и до глубокой старости. Большей частью, однако, она постепенно ослабевает. Также постепенно ослабевает работа органов чувств.

Из данных лабораторного исследования больных укажем на то, что выделение фолликулостимулирующего гормона может увеличиваться в части случаев (больше 100 М. Е.). Понижается выделение 17-кетостероидов и андрогенов (МэкКюллег, 1946; Хауард и сотр., 1950). Исследование семенной жидкости обнаруживает наличие олиго- или азооспермии. При биопсии яичка наблюдаются изменения клеток Лейдига и эпителия семенных канальцев различной интенсивности.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ ЯИЧКА, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ ГИПОФУНКЦИЕЙ

Дифференциальная диагностика евнухизма и евнухоидизма была изложена в главе о заболеваниях гипофиза.

Различные формы тубулярной гипофункции и, в первую очередь, синдром Клинефелтера должны быть дифференцированы от следующих заболеваний: 1. евнухоидизма, 2. феминизирующих опухолей надпочечника и 3. гинекомастии.

При евнухоидизме отмечаются евнухоидные пропорции тела, отсутствие усов и бороды, маленькие размеры полового члена и яичек, часто встречающийся крипторхизм. Гинекомастия не наблюдается. Возраст по точкам окостенения отстает от настоящего возраста больных. Не усилено выделение

фолликулостимулирующего гормона (при евнухизме оно усиливается) и понижается выделение эстрогенов, а иногда и 17-кетостероидов.

В случае наличия *феминизирующей опухоли коры надпочечника* до того нормальные яички подвергаются атрофическим изменениям, вторичные половые признаки — обратному развитию, либидо угасает и усиливается выделение 17-кетостероидов и эстрогенов. После удаления опухоли признаки феминизации исчезают.

Яички и данные определения гормонального зеркала *при гинекомастии* остаются нормальными. Лобок обычно приобретает женский характер.

Климактерическое заболевание мужчин следует дифференцировать от нижеследующих заболеваний:

Болезнь Симмондса. Иногда обнаруживается опухоль, располагающаяся внутри турецкого седла. Больные большей частью истощаются. Основной обмен понижается. В моче не обнаруживается фолликулостимулирующего гормона. Понижается выделение 17-кетостероидов. Сахарная кривая крови идет низко и отсутствует специфически-динамическое действие белков. Часто наблюдается анемия.

Психоневрозы, неврастения. Объективные признаки климакса мужчин не наблюдаются.

Склероз мозговых сосудов. Склероз мозговых сосудов может сопутствовать климаксу мужчин, поэтому следует не дифференцировать, а распознать эти изменения. При склерозе мозговых сосудов на передний план выступает постепенно усиливающееся угасание умственной способности. Отмечаются еще и другие симптомы артериосклероза.

ОПУХОЛИ ЯИЧКА

Невозможно классифицировать опухоли яичка с единой точки зрения. Сколько авторов, столько и классификаций. Название отдельных опухолей тоже не является единым.

Наиболее простая классификация различает опухоли яичка с одним или несколькими типами клеток. Опухоли интерстициальной клетки и семиномы являются опухолями, состоящими из одного типа клеток. Тератомы и хорионэпителиомы состоят из нескольких типов клеток.

Фридмен и сотрудники (1946) различают 4 основных типа опухолей яичка: семиномы, эмбриональные карциномы (сюда относятся и хорионэпителиомы), тератомы взрослых и тератокарциномы или тератосаркомы. *Френсис* (1945) разделяет опухоли яичка на 3 группы: 1. дермоидные кисты и доброкачественные или злокачественные смешанные тератомы взрослых; 2. семиномы; 3. эмбриональные, злокачественные тератомы. *Монография Пашкиса* и сотрудников (1954) приводит классификацию *Эвинга* (1940), по которой различаются: 1. эмбриональные опухоли, среди них а) тератомы взрослых, б) тератоидные смешанные опухоли (хориомы) и в) семиномы, 2. опухоли, происходящие из семенных канальцев взрослых и 3. опухоли, состоящие из интерстициальных клеток.

Все вышеперечисленные опухоли встречаются в доброкачественной и злокачественной формах. Опухоль яичка, состоящая из сертолиевых клеток, редко является злокачественной (тубулярная аденома; *Тейлум*, 1949).

В связи с яичками были отмечены различные саркомы, хондромы, фибромы, миомы и даже опухоль *Клуkenберга* (*Лондон* и сотр., 1949).

С эндокринологической точки зрения различаются опухоли активные и неактивные в гормональном отношении. Большинство злокачественных опухолей либо сами продуцируют гормоны, либо под их влиянием усиливается секреция гонадотропина в аденогипофизе.

ТАБЛИЦА XIV

Обзор симптоматиологии главнейших заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом

Данные исследования	Крипторхизм	Протрагированный пубертат	Евнухизм	Кастр. до пубертата	Синдром Клинефелтера	Кастр. после пубертата
Физикальное						
общее: рост	норм. или выше	норм. или выше	норм. или выше	норм. или выше	норм.	норм.
расстояние растяжения рук	норм.	норм. или больше	норм. или больше	норм. или больше	больше	норм.
отложение жиров	норм. или усил. женск.	норм. или усил. женск.	неодинаковое (женск.)	неодинаковое (женск.)	неодинаковое	норм. или женское усил.
Волосы						
усы, борода	норм.	норм. или пониж.	∅	∅	пониж.	пониж.
лобок	норм.	пониж. женск.	∅ или пониж. женск.	пониж.	норм. женск.	пониж.
тело	норм.	норм. или пониж.	∅	■ или пониж.	пониж.	пониж.
Половые органы						
яички	■ или меньше	меньше	∅ или меньше	∅	меньше	∅
половой член	норм.	норм. или меньше	меньше	меньше	норм.	меньше
предстательная железа	норм.	меньше	меньше	меньше	норм.	меньше
Гинекомастия	∅	∅	■ или есть	∅ или есть	есть или ∅	∅ или есть
Рентген						
седло	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.
возр. по окост.	норм.	норм. или отстал	отстал	норм. или отстал	норм. или отстал	норм.
Голос	норм.	высокий	высокий	высокий	норм.	норм.

Половая функция						
эрекция	есть	∅ или есть	∅ или есть	есть или понижена	есть	есть или понижена
эякуляция	∅	есть или понижена	∅	∅	есть	∅ или понижена
Выделение гормонов						
ФСГ	норм. или понижено	норм. или понижено	понижено	усилено	усилено	усилено
ИКСГ	понижено	понижено	понижено	иногда усилено	норм.	норм.
17-кетостеронд	норм.	понижено	вообще понижено	понижено или норм. или усилено	изменяется	изменяется
эстроген	норм.	норм.	понижено	норм. или понижено	норм. или понижено	норм.
Исследов. спермы	гипоазооспермия	гипоспермия	азооспермия	азооспермия	гипоазооспермия	азооспермия
Биопсия яички	маленькие канальцы, дегенерация зародышевого эпителия, много интерстициальной ткани норм. число сертолиевых клеток, размножение клеток Лейдига или гипоплазия клеток Лейдига	задержка сперматогенеза, нет фиброза, меньше клеток Лейдига	все виды клеток гипоплазируются, мало клеток Лейдига	нехирургическая, дегенеративная «кастрация» типа Желлер-Нелсона с дегенерацией всех видов клеток, отсутствие клеток Лейдига	гипоплазия канальцев различной степени; размножение клеток Лейдига, нет воспаления	■
Биопсия грудной железы	норм.	норм.	норм.	норм. или разрастание соединительной ткани в выводящих протоках. Видны альвеолы и концевые соски	умеренная гиперплазия выводящих протоков. Разрастание перидуктальной соединительной ткани	норм.

ТАБЛИЦА XIV

Обзор симптоматиологии главнейших заболеваний, сопровождающихся гипогонадизмом

Данные исследования	Крипторхизм	Протрагированный пубертат	Евнухоидизм	Кастр. до пубертата	Синдром Клине-фелтера	Кастр. после пубертата
Физикальное						
общее: рост	норм. или выше	норм. или выше	норм. или выше	норм. или выше	норм.	норм.
расстояние растяжения рук	норм.	норм. или больше	норм. или больше	норм. или больше	больше	норм.
отложение жиров	норм. или усил. женск.	норм. или усил. женск.	неодинаковое (женск.)	неодинаковое (женск.)	неодинаковое	норм. или женское усил.
Волосы						
усы, борода	норм.	норм. или пониж.	∅	∅	пониж.	пониж.
лобок	норм.	пониж. женск.	∅ или пониж. женск.	пониж.	норм. женск.	пониж.
тело	норм.	норм. или пониж.	∅	∅ или пониж.	пониж.	пониж.
Половые органы						
яички	∅ или меньше	меньше	∅ или меньше	∅	меньше	∅
половой член	норм.	норм. или меньше	меньше	меньше	норм.	меньше
предстательная железа	норм.	меньше	меньше	меньше	норм.	меньше
Гинекомастия	∅	∅	∅ или есть	∅ или есть	есть или ∅	∅ или есть
Рентген						
седло	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.	норм.
возр. по окост.	норм.	норм. или отстал	отстал	норм. или отстал	норм. или отстал	норм.
Голос	норм.	высокий	высокий	высокий	норм.	норм.

Половая функция эрекция	есть	Ø или есть	Ø или есть	есть или понижена	есть	есть или понижена
эякуляция	Ø	есть или понижена	Ø	Ø	есть	Ø или по- нижена
Выделение гормонов						
ФСГ	норм. или понижено	норм. или понижено	понижено	усилено	усилено	усилено
ИКСГ	понижено	понижено	понижено	иногда усилено	норм.	норм.
17-кето- стероид	норм.	понижено	вообще понижено	понижено или норм. или усилено	изменяется	изменяется
эстроген	норм.	норм.	понижено	норм. или понижено	норм. или понижено	норм.
Исследов. спермы	гипоазооспер- мия	гипоспермия	азооспермия	азооспермия	гипоазооспермия	азооспер- мия
Биопсия яичка	маленькие каналь- цы, дегенерация зародышевого эпителия, много интерстици- альной ткани норм. число сертолиевых клеток, размно- жение клеток Лейдига или ги- поплазия кле- ток Лейдига	задержка сперма- тогенеза, нет фиброза, мень- ше клеток Лей- дига	все виды клеток гипоплазиру- ются, мало кле- ток Лейдига	нехирургическая, дегенеративная «кастрация» ти- па Желлер— Нелсона с дегенерацией всех видов клеток, отсутст- вие клеток Лей- дига	гиалинизация ка- нальцев различ- ной степени; размножение клеток Лейдига, нет воспаления	Ø
Биопсия грудной железы	норм.	норм.	норм.	норм. или разра- стание соедини- тельной ткани в выводящих про- токах. Видны альвеолы и кон- цевые соски	умеренная гипер- плазия выво- дящих протоков. Разрастание пе- ридуктальной соединительной ткани	норм.

Тератомы, наиболее рано появляющиеся опухоли яичек, могут наблюдаться у грудных детей. Большинство опухолей яичка начинается после достижения половой зрелости, в период максимальной половой активности, т. е. в возрасте от 20 до 50 лет. Семиномы не встречаются раньше 20-летнего возраста. Хорионэпителиомы наиболее часто встречаются в возрасте от 19 до 43 лет, опухоли интерстициальной клетки — от 16 до 50 лет, очень редко бывают у детей, хотя в литературе имеется наблюдение о наличии опухоли у шестилетнего ребенка.

Причина возникновения опухолей яичка до сих пор еще неизвестна, но имеются экспериментальные данные, говорящие в пользу возможности гормонального расстройства. После введения солей цинка или меди в яички петуха образуется тератома, но при условии, что аденогипофиз усиленно вырабатывает гонадотропин. Это наблюдается независимо от времени года, если одновременно с введением солей цинка или меди животные получают экстракт передней доли гипофиза (Михайловски, 1926; Багг, 1936; Анисимова, 1939, Фалин и сотр., 1939). Из этих опытов следует, что для образования тератомы необходимо наличие гонадотропина, но, по-видимому, первичной, вызывающей ее причиной является эвекатор, образовавшийся из солей металла и разрушенных белков. Экспериментальные тератомы отличаются доброкачественным характером, их нельзя перевести на других животных. Не удалось получить тератомы у млекопитающих. У некоторых видов мышей удалось получить в эксперименте опухоли интерстициальной клетки длительным применением эстрогенов (Хукер и сотр., 1940; Шимкин и сотр., 1941) или дачей трифенилэтилена (Бонсер, 1942). Эти опухоли образуют метастазы и удачно прививаются животным, предварительно получавшим эстрогены (Гарднер, 1948). У кастрированных крыс после пересадки яичка в селезенку тоже образуется опухоль интерстициальной клетки (Томбли и сотр. 1949).

Связь опухолей яичка с нарушением гормонального равновесия подтверждается тем наблюдением, что в случае крипторхизма чаще возникают злокачественные опухоли яичка (Жилбер и сотр., 1940; Кемпбелл 1942). Крипторхизм встречается в 0,23% случаев у здоровых в остальных отношениях лиц, но у больных опухолью яичка крипторхизм встречается у 11%. Двухсторонние опухоли яичек встречаются — в случае опустившихся яичек — у 0,7%, в то время как в случае билатерального крипторхизма опухолевое поражение обоих яичек наблюдается у 25%. Злокачественное перерождение чаще наблюдается в случае брюшинного расположения яичек, чем при скрытом паховом расположении. Это говорит о том, что возникновение злокачественного перерождения вряд ли связано с травматизацией. Более высокая температура в брюшной полости тоже вряд ли играет роль этиологического фактора, т. к. чаще наблюдается образование опухолей в яичках, низведенных хирургическим путем раньше срока, чем в яичках, опускавшихся вовремя. Возможно, что при крипторхизме яички обладают склонностью к образованию злокачественной опухоли в результате какого-то врожденного дефекта. Нельзя пройти мимо того факта, что крипторхизм осложняется псевдогермафродитизмом в 11% всех случаев.

В случае наличия гормонально активных опухолей яичка в моче обнаруживаются повышенные концентрации различных гормонов: хорионгонадотропина, фолликулостимулирующего гормона, андрогенов, 17-кетостероидов и эстрогенов (Хинман и сотр., 1935; Хамбургер и сотр., 1936; Жилбер, 1940; Томбли и сотр., 1942; Томбли, 1944).

Хорионэпителиомы, эмбриональные аденокарциномы характеризуются выделением очень больших количеств (10 000—200 000 М. Е./литр), тератомы взрослых — меньших количеств (500 М. Е.) хорионгонадотропина. Проба Ашгейм—Цондека является положительной (Оуэн и сотр., 1936). Хорионгонадотропин, по-видимому, вырабатывается самой опухолью яичка. Больные семиномой, как и кастраты и люди в климактерический период,

выделяют много фолликулостимулирующего гормона, который вырабатывается в аденогипофизе. Семиномы, выделяющие фолликулостимулирующий гормон, отличаются чувствительностью к облучению, в противоположность опухолям, выделяющим хорионгонадотропин. В случае опухолей интерстициальной клетки и тератом больные выделяют очень большие количества андрогенов (Хамбургер и сотр., 1936). Если опухоли уже привели к кахексии, то уменьшается выделение 17-кетостероидов. В случае опухолей яичка с усиленным выделением фолликулостимулирующего гормона понижается выделение андрогенов.

Опухоли яичка, содержащие в своем составе хорионподобные ткани, продуцируют — подобно хориональной ткани плаценты — в большом количестве не только хорионгонадотропин, но и эстрогены (Жилбер, 1940; Томбли, 1944). Гинекомастия, которая наблюдается в части случаев, связана, по всей вероятности, с усиленным выделением эстрогенов.

В определенной части случаев опухоли, состоящие из интерстициальных клеток, сопровождаются усиленным выделением андрогенов и эстрогенов (Веннинг и сотр., 1942). Не исключена возможность, что эстрогены происходят из андрогенов. Опухоли интерстициальных клеток причиняют преждевременное половое созревание (Юнгк и сотр., 1957; Уард и сотр., 1960), гинекомастию, и в далеко зашедших случаях, гипертонию (Уард и сотр., 1960).

Патогистологическая картина опухолей яичка очень пестрая. В случае тератом взрослых можно обнаружить развитие, с отчетливой гистологической картиной, части органов: мышц, нервных стволов, зубов, частей кости и т. п. (Хинман и сотр., 1938). Эти опухоли иногда достигают величины детской головы. Они могут быть плотными на ощупь и кистозными. Часть клеток представляет собой большие, полигональные, в иных случаях недифференцированные клетки; в строении можно обнаружить рассеянные части скелетной мускулатуры, редко сердечной мускулатуры, хряща, кости и лимфатической ткани.

В смешанных тератоидных опухолях можно обнаружить все три зародышевых слоя. Эти элементы, однако, не образуют органы. Местами можно видеть участки хориомы, сходные с хорионэпителиомой матки («смешанная эпителиома»). Эти опухоли отличаются чрезмерной злокачественностью. Они происходят, по-видимому, из недифференцированных эмбриональных клеток. В мягких, красного цвета опухолях могут наблюдаться кровоизлияния и некрозы. Интересно, что в гипофизе можно обнаружить клетки беременности.

Чрезвычайно редко наблюдается, что злокачественная опухоль, напоминающая хорионкарциному яичка (смешанную эпителиому), происходит не из яичек, а из средостения (Лейпли и сотр., 1945).

Карциномы могут образоваться и в канальцах уже созревших яичек.

Опухоли интерстициальных клеток являются, как правило, небольшими, они имеют коричневую или оранжевую окраску и состоят из полигональных, длинных клеток, содержащих в себе коричневый пигмент и капельки жира.

Опухоли сертолиевых клеток чаще всего имеют тубулярное, железистое строение. В клетках содержатся липоиды.

Заболевание начинается обычно скрыто, и больные ни на что не жалуются. По литературным данным, большинство злокачественных опухолей яичка дает метастазы через три месяца после появления первых симптомов (Дин, 1935). Поздно появляются жалобы на тянущие боли в спине и внизу живота. Больные часто жалуются на тошноту и слабость. Импотенция наблюдается сравнительно рано. Преждевременное половое созревание рано приводит родителей с ребенком к врачу.

Физикальное обследование. Бросается в глаза увеличение размеров яичек и плотность их при ощупывании. При поднятии заболевшего яичка оно кажется более тяжелым, чем здоровое. В далеко зашедших случаях мошонка

над опухолью изъязвляется, образуются свищи с выделением зловонного отделяемого. Сосуды мошонки расширяются и становятся извилистыми. Опухоли интерстициальных клеток вызывают не только преждевременное развитие наружных половых органов и вторичных половых признаков, но сопровождаются настоящим преждевременным половым созреванием с нормальным сперматогенезом (Роулэндс и сотр., 1929; Хуффман, 1914). Ускоряется темп развития скелета и мускулатуры у этих больных. Часто наблюдается гинекомастия и выделение молозива (Хирш и сотр., 1946). Обычно увеличиваются предстательная железа и семенные пузырьки.

Из данных лабораторного исследования усиленное выделение хорионгонадотропина и эстрогенов (положительная реакция Ашгейм—Цондека) могут решать диагноз. В случае опухоли интерстициальной клетки усиливается выделение андрогенов, которое в общем остается нормальным или даже понижается.

В случае опухоли яичка не рекомендуется проводить биопсию яичка.

С точки зрения дифференциальной диагностики принимаются во внимание следующие заболевания: туберкулез яичка, гумма, гидрокеле, гематокеле, сперматокеле и варикоцеле.

ГИНЕКОМАСТИЯ

Название было дано еще Галеном, но уже за 200 лет до него Аристотель упоминал мужчин с хорошо развитыми грудными железами. Везалий в XVI веке наблюдал отделение молока у мужчины.

При гинекомастии увеличивается система выводящих протоков, перидуктальная и жировая ткань грудной железы.

Заболевание редко наблюдается раньше 10-летнего возраста. Часто наблюдается в пубертатном возрасте, когда небольшое набухание грудной железы считается даже физиологическим. Гинекомастия может развиваться даже в 70-летнем возрасте (Менвиль, 1933; Карснер, 1946).

В этиологии гинекомастии играют роль патологическое усиление секреции эстрогенов, или ослабление инактивирования эстрогенов, или же введение больших количеств эстрогенов в организм. Этим объясняется наличие гинекомастии в случае опухолей, секретирующих эстрогены, как опухолей яичка и коры надпочечников. Понижение инактивирования эстрогенов при циррозе печени, хронических или острых воспалениях печени вызывает возникновение гинекомастии в этих случаях. Сравнительно часто встречается гинекомастия со времени применения эстрогенов для лечения рака предстательной железы. У мужчин, работающих на фабриках, где производятся препараты эстрогена, гинекомастия является профессиональным заболеванием.

Вообще можно сказать, что изменение нормального соотношения андрогенов-эстрогенов в сторону преобладания эстрогенов вызывает гинекомастию. Это наблюдается однако не во всех случаях. При гипертиреозах, у больных, получавших лечение тестостероном, нередко возникает гинекомастия. В концентрационных лагерях нередко наблюдали гинекомастию у заключенных, продолжительное время голодавших (Клатскин и сотр., 1947; Салтер и сотр., 1947). Авторы объясняют возникновение гинекомастии в этих случаях нарушением функции печени. В патомеханизме, конечно, играют роль еще и другие факторы. Кетоз на почве временного голодания

стимулирует функцию передней доли и через нее — усиленную продукцию эстрогенов (ингибина?).

Гинекомастия среди гипофизарных заболеваний нередко встречается в случае акромегалии, хромофобных опухолей и евнухоидизме. Непонятно, почему гинекомастия образуется иногда в случае аддисоновой болезни и опухолей коры надпочечников. Может быть, что при аддисоновой болезни возникновение гинекомастии связано с лечением препаратами ДОКА.

По мнению Гардини (1948), гинекомастия способствует развитию рака. Данные исследований за последние годы не подтверждают этого взгляда.

Больные страдают от гинекомастии главным образом с психической точки зрения. Наличие женской груди особенно тяжело переживается мужчинами во время пубертатного и призывного возрастов, когда нередко возникает чувство неполноценности. Мальчики с гинекомастией избегают спортивных игр и общества. Набухшие железы иногда болезненны при ощупывании.

Физикальное обследование. Увеличение размеров грудной железы иногда незначительно, но нередко последние так сильно увеличиваются, что напоминают женскую грудь (рис. 139). Иногда пальпируется аденома вокруг соска. Нередко встречается усиленная пигментация соска и околососкового кружка. Наблюдаются еще и другие признаки феминизации (более редкие волосы в подмышечной впадине и по всему телу, женский характер лобка). Иногда пальпируется увеличенная, с острым краем печень. Яички и половой член имеют обычно нормальные размеры, но могут быть сравнительно маленькими. Иногда обнаруживается при пальпации опухоль яичка.

Лабораторные данные. В части случаев наблюдается усиленное выделение хорионгонадотропина, фолликулостимулирующего гормона, 17-кетостероидов и эстрогенов. Выделение хорионгонадотропина и эстрогенов обычно идет параллельно.

У тучных, пожилых мужчин нередко наблюдается увеличение размеров грудной железы за счет жира, что не является настоящей гинекомастией.

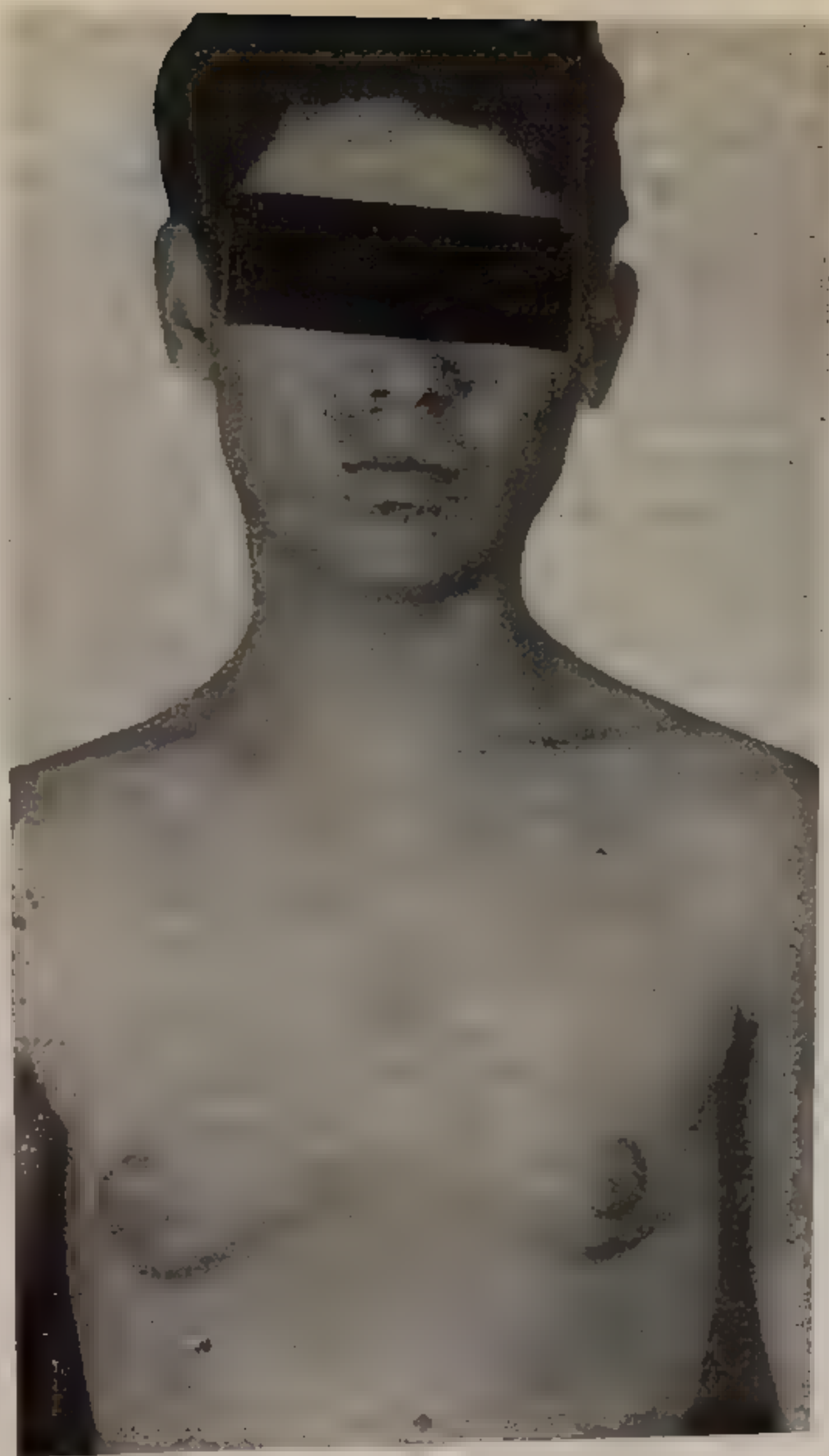


Рис. 139. Гинекомастия

Литература

- Andersen, D. H. — Kennedy, H. S., Effect of Gonadectomy on Adrenal, Thyroid and Pituitary Glands. J. Physiol. (Lond.) 79, 1 (1933).
Андреев, Л. А., Тр. физиол. лабор. им. акад. И. П. Павлова 7, 1 (1924).

- Annisimova, V., Experimental Zinc Teratomas of Testis and their Transplantation; Preliminary Communication. Amer. J. Cancer. 36, 229 (1939).
- Архангельский, В. М., О влиянии гормонов половых желез на работу коры больших полушарий у собак. Днепропетровск 1937.
- Bagg, H. J., Experimental Production of Teratoma Testis in Fowl. Amer. J. Cancer. 26, 69 (1936).
- Benoit, J. — Aron, E., Sur le conditionnement hormonal du développement testiculaire chez les oiseaux. Résultats de la thyroïdectomie chez le coq et le canard. C. R. Soc. Biol. (Paris) 116, 221 (1934).
- Березкина, Л. Ф., Влияние полового гормона на регенерацию костей. Доклады Акад. наук СССР 59, 147 (1948). Сов. Мед. Реф. Обзор. Нормальная и пат. физиология, биохимия, фармакология и токсикология. Вып. 4, 26 (1949).
- Berthrong, M. — Goodwin, W. E. — Scott, W. W., Estrogen Production by the Testis. J. clin. Endocr. 9, 579 (1949).
- Bonser, C. M., Malignant Tumors of the Interstitial Cells of the Testis in Strong A Mice Treated with Triphenylethylene. J. Path. Bact. 54, 149 (1942).
- Bottomley, A. C. — Folley, S. J., The Effect of Androgenic Substances on the Rate of Teat Growth in the Male Guinea-Pig. J. Physiol. 92, 33 (1938a).
- Bottomley, A. C. — Folley, S. J., Effect of Androgenic Substances on Growth of Teat and Mammary Gland in Immature Male Guinea-Pig. Proc. roy. Soc. B. 126, 224 (1938b).
- Brown-Séquard, C. E., Du rôle physiologique et thérapeutique d'un suc extrait de testicules d'après nombre de faits observés chez l'homme. Arch. physiol. norm. path. Sér. 5. Tome 1, 739 (1889).
- Buchwald, K. — Hudson, L., Biochemical Effects of Sex Hormones; Acid and Alkaline Phosphatase Activity, Calcium and Phosphorus. Endocrinology 35, 73 (1944).
- Burrows, H., Biological Actions of Sex Hormones. Second edition, Cambridge 1949.
- Butenandt, A. — Hanisch, G., Umwandlung des Dehydroandrosterons in Androstendiol und Testosteron; ein Weg zur Darstellung des Testosterons aus Cholesterin Z. physiol. Chem. 237, 89 (1935).
- Campbell, H. E., Incidence of Malignant Growth of Undescended Testicle; Critical and Statistical Study. Arch. Surg. 44, 353 (1942).
- Chu, J. P., Effect of Oestrone and Testosterone and of Pituitary Extracts on Gonads of Hypophysectomized Pigeons. J. Endocr. 2, 21 (1940).
- Dean, A. L. jun., Teratoid Tumors of Testis. J. Amer. med. Ass. 105, 1965. (1935).
- Derbrunner, H., Über die Verwendung von Perandren bei Erkrankungen am Skelettsystem. Schweiz. med. Wschr. 75, 947 (1945).
- Derbrunner, H. U., Zur Wirkung von Sexualhormonen auf die Mitose. Schweiz. Z. allg. Path. Bakt. 16, 695 (1953).
- Domm, L. V., Precocious Development of Sexual Characters in Fowl by Homoplastic Hypophyseal Implants; Male. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 29, 310 (1931).
- Domm, L. V. — Taber, E. — Davis, D. E., Comparison of Erythrocyte Numbers in Normal and Hormone-Treated Brown Leghorn Fowl. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 52, 49 (1943).
- Dorfman, R. I., La fonction endocrine du testicule. Masson et Cie, Paris 1957.
- Evans, H. M. — Burr, G. O., The Antisterility Vitamine Fat Soluble. E. Mem. Univ. California. 1927. Vol. 8. Berkeley, Univ. of California-Press.
- Ewing, J., Neoplastic Diseases; A Treatise on Tumors. W. B. Saunders Co., Philadelphia 1949.
- Falin, L. I. — Gromzowa, K. E., Experimental Teratoma Testis in Fowl Produced by Injections of Zinc Sulphate Solution; Preliminary Communication. Amer. J. Cancer. 36, 233 (1939).
- Fichera, G., Sulla ipertrofia della ghiandola pituitaria consecutiva alla castrazione. Boll. Acad. med. Roma 31, 155 (1905).
- Fowler, W. M. — Barer, A. P., Rate Hemoglobin Regeneration on Blood Donors. JAMA 118, 421 (1942).
- Francis, R. S., The Status of Hormonal Bioassay in Malignant Disease of the Testicle, Review of Literature. Brit. J. Surg. 33, 173 (1945).
- Freud, J., Wirkung der Geschlechtshormone auf die Präputialdrüsen. Acta brev. neerl. Physiol. 3, 123 (1933).
- Friedman, N. B. — Moore, R. A., Tumors of Testis; Report of 922 Cases. J. Urol. 57, 1199 (1946).
- Gardini, G. F., Ginecomastia con degenerazione in prostatico dopo trattamento estrogeno. Oncologia (Roma) 1, 129 (1948).
- Gardner, W. U., Hormonal Imbalances in Tumorigenesis. Cancer Res. 8, 397 (1948).
- Генес, С. Г., О центрально-нервном механизме действия гормонов. Усп. совр. биол. 2, 229 (1953).

- Генес, С. Г.—Лесной, Н. Г.—Козан, И. А., Врач. дело 5 (1952).
- Gilbert, J. B., Studies in Malignant Testis Tumors-Syndrome of Choriogemic Gynecomastia; Report of 6 Case and Review of 129. J. Urol. 44, 345 (1940).
- Gilbert, J. B.—Hamilton, J. B., Studies in Malignant Testis Tumors; Incidence and Nature of Tumors in Ectopic Testes. Surg. Gynec. Obstet. 71, 731 (1940).
- Gordan, G. S.—Evans, H. M.—Simpson, M. E., Effects of Testosterone Propionate on Body Weight and Urinary Nitrogen Excretion of Normal and Hypophysectomized Rats. Endocrinology 40, 375 (1947).
- Gordan, G. S.—Eisenberg, E.—Moon, H. D.—Sakamoto, H., Methylandrostenediol; a Pro-teinanabolic Steroid with Little Androgenic Activity. J. clin. Endocr. 11, 209 (1951).
- Greene, R., On Effect of Testosterone Propionate on Blood Pressure. Lancet 2, 79 (1938).
- Gutman, A. B., Serum «Acid» Phosphatase in Patients with Carcinoma of Prostate Gland; Present Status. JAMA 120, 1112 (1942).
- Gutman, A. B.—Gutman, E. B., «Acid» Phosphatase and Functional Activity of Prostate (Man) and Preputial Glands (Rat). Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 39, 529 (1938).
- Gutman, A. B.—Gutman, E. B., Adult Phosphatase Levels in Prepubertal Rhesus Prostate Tissue after Testosterone Propionate. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 41, 277 (1939).
- Hamburger, C.—Bang, F.—Nielsen, J., Studies on Gonadotropic Hormones in Cases of Testicular Tumors (Attempt at Classification of Testicular Tumors on Basis of their Hormonal, Histological and Clinic-Radiological Properties). Acta path. microbiol. scand. 13, 75 (1936).
- Hamilton, J. B.—Gardner, W. U., Effects in Female Young Born of Pregnant Rats Injected with Androgens. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 37, 570 (1937).
- Hamilton, J. B., Effect of Male Hormone upon Descent of Testes. Anat. Rec. 70, 533 (1938).
- Hamilton, J., Effect of Castration in Adolescent and Young Adult Males upon Further Changes in the Proportions of Bare Hairy Scalp. J. Clin. Endocr. 10, 1309 (1960).
- Heckel, N. J., Production of Oligospermia in Man by Use of Testosterone Propionate. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 40, 658 (1939).
- Heller, C. G.—Myers, G. B., The Male Climacteric, its Symptomatology, Diagnosis and Treatment; Use of Urinary Gonadotropins, Therapeutic Test with Testosterone Propionate and Testicular Biopsies in Delineating the Male Climacteric from Psychoneurosis and Psychogenic Importance. JAMA 126, 472 (1944).
- Heller, C. G.—Nelson, W. O., Hyalinization of Semminiferous Tubules Associated with Normal or Failing Leydig-Cell Function; Discussion of Relationship to Eunuchoidism, Gynecomastia, Elevated Gonadotrophins, Depressed 17-Ketosteroids and Estrogens. J. clin. Endocr. 5, 1 (1945).
- Heller, C. G.—Nelson, W. O., Testis-Pituitary Relationship in Man. Recent Progr. Hormone Res. 3, 229 (1948).
- Heller, C. G.—Maddock, W. O.—Jungck, E. O.—Nelson, W. O., The Sertoli Cell. J. clin. Invest. 27, 540 (1948).
- Heller, C. G.—Maddock, W. O.—Jungck, E. C.—Nelson, W. O., Fed. Proc. 8, 72 (1949). — Цит. Nelson, W. O.—Heller, C. G., Diseases of the Reproductive System. Ann. Rev. Med. 2, 179 (1951).
- Hesser, F. H.—Langworthy, O. R.—Vest, A. S., Muscle Strength in Myotonia Atrophica (dystrophia myotonica) Improved by Testosterone Propionate. Endocrinology 26, 241 (1940).
- Hinman, F.—Powell, T. O., Gonadotropic Hormone in Urine of Men with Tumor of Testis. Trans. Amer. Ass. Genito-Urin. Surgeons 27, 34 (1935).
- Hinman, F.—Powell, T. O., Management of Tumor of Testicle. JAMA 110, 188 (1938).
- Hirsch, O.—Robbins, M. L.—Houghton, J. D., Mediatinal Chorionepithelioma in a Male. Amer. J. Path. 32, 833 (1946).
- Hohlweg, W.—Junkman, K., Die hormonal-nervöse Regulierung der Funktion des Hypophysenvorderlappens. Klin. Wschr. 11, 321 (1932).
- Hooker, C. W.—Gardner, W. U.—Pfeiffer, C. A., Testicular Tumors in Mice Receiving Estrogens. JAMA 115, 443 (1940).
- Howard, R. P.—Sniffen, R. C.—Simmons, F. A.—Albright, F., Testicular Deficiency; a Clinical and Pathologic Study. J. clin. Endocr. 10, 121 (1950).
- Huffman, L. F., Interstitial Cell Tumor of Testicle; Report of Case. J. Urol. 45, 692 (1941).
- Humphrey, G. F.—Mann, T., Citricacid in Semen. Nature 161, 352 (1948).
- Hurxthal, L. M., Sublingual Use of Testosterone in Seven Cases of Hypogonadism; Report of Three Congenital Eunochoids Occurring in One Family. J. clin. Endocr. 3, 551 (1943).
- Hurxthal, L. M., Hypogonadism During Usual Time of Puberty. JAMA 136, 12 (1948).
- Hurxthal, L. M.—Hare, H. F., Bone Changes in Primary Hypogonadism. Radiology 32, 521 (1939).

- Hurxthal, L. M. — Bruns, H. J. — Musulin, N., Development of Spermatogenesis in Hypogonadism. *J. clin. Endocr.* 9, 1245 (1949).
- Hurxthal, L. M. — Musulin, N., Clinical Endocrinology. J. B. Lippincott Comp., Philadelphia 1953.
- Иванов-Смоленский, А. А., Рефераты и исследования работ мед. биол. науки. Изд. Акад. мед. наук СССР, 7 (1949).
- Иванов-Смоленский, А. А., Учение о высшей нервной деятельности и патологическая физиология. *Архив патологии* 13, (1) 5, (1952).
- Jacobs, P. A. — Strong, J. A., A Case of Human Intersexuality Having a Possible XXV Sex Determining Mechanism. *Nature* 183, 302 (1959).
- Jacobs, P. A. — Baikie, A. S. — Court Brown, W. M. — MacGregor, T. N. — Maclean, N. — Harnder, D. G., Evidence for the Existence of the Human „super female”. *Lancet* II, 423 (1959).
- Яковлева, В. В., Тр. физиол. лабор. им. акад. И. П. Павлова 1, 8 (1938).
- Jungck, E. J. — Trash, A. M. — Ohlmecker, A. P. — Knight, A. M. — Dyrenforth, L. X., Sexual Precocity Due to Interstitial Cell Tumor of the Testis. Report of 2 Cases. *J. Clin. End. Metab.* 17, 291 (1957).
- Karsner, H. T., Gynecomastia. *Amer. J. Path.* 22, 235 (1946).
- Kenyon, A. T. — Knowlton, K. — Sandiford, I. — Koch, F. C. — Lortwin, G., Comparative Study of Metabolic Effects of Testosterone Propionate in Normal Men and Women and in Eunuchoidism. *Endocrinology* 26, 26 (1940).
- Kenyon, A. T. — Knowlton, K. — Munson, P. L. — Johnston, C. D. — Koch, F. C., Comparison of Metabolic Effect of Testosterone Propionate with those of Chorionic Gonadotropin. *J. clin. Endocr.* 2, 685 (1942a).
- Kenyon, A. T. — Knowlton, K. — Lotwin, G. — Sandiford, I., Metabolic Response of Aged Men to Testosterone Propionate. *J. clin. Endocr.* 2, 690 (1942b).
- Kenyon, A. T. — Knowlton, K. — Sandiford, I., Anabolic Effects of Androgens and Somatic Growth in Man. *Ann. Intern. Med.* 20, 632 (1944).
- Klatskin, G. — Salter, W. T. — Humm, F. D., Gynecomastia Due to Malnutrition: Clinical Studies. *Amer. J. med. Sci.* 213, 19 (1947).
- Klinefelter, H. F. jun. — Reijenstein, E. C. Jr. — Albright, F., Syndrome Characterised by Gynecomastia, Aspermatogenesis without A-Leydigism, and Increased Excretion of Follicle-Stimulating Hormone. *J. clin. Endocr.* 2, 615 (1942).
- Klotz, P. — Barbier, P., Les variations de la calcémie par les androgenes et les oestrogenes. *Ann. Endocr. (Paris)* 8, 57 (1947).
- Кохунец, М. И., Влияние тестостерона на матку белых мышей различных возрастов. Сб. научных трудов Ин-та акушерства и гинекологии Мин. Здравоохр. СССР X. Экспериментальные исследования Л. 1, 50 (1947). Сов. мед. реф. обзор. Нормальная и патологическая физиология, биохимия, фармакология, токсикология. Вып. 4, 26 (1949).
- König, P. A., Genetische endokrinologische and psychosexuelle Probleme bei testiculärer Feminisierung. *Geburtsch. und Frauenheilk.* 20, 166 (1960).
- Korenchevsky, V., Influence of Cryptorchidism and of Castration on Body-Weight, Fat Deposition, Sexual and Endocrine Organs of Male Rats. *J. Path. Bact.* 32, 607 (1930).
- Korenchevsky, V., The Female Prostatic Gland and its Reaction to Male Sexual Compounds. *J. Physiol.* 90, 371 (1931).
- Korenchevsky, V. — Dennison, M., Histology of Sex Organs of Ovariectomized Rats Treated with Male or Female Sex Hormone Alone or with Both Simultaneously. *J. Path. Bact.* 42, 91 (1936).
- Korenchevsky, V. — Hall, K., Pathological Changes in Sex Organs after Prolonged Administration of Sex Hormones to Female Rats. *J. Path. Bact.* 50, 295 (1940).
- Korenchevsky, V. — Hall, K. — Burbank, R. C. — Cochen, J., Hepatotrophic and Cardiotrophic Properties of Sex Hormones. *Brit. med. J.* 1, 396 (1941).
- Kret, A., Sur l'influence de la testostérone sur la teneur en réticulocytes du sang du rat. *Arch. int. Pharmacodyn.* 72, 39 (1946).
- Lacassagne, A., Confirmation par les expériences de traitement à l'oestrone, du rôle prépondérant de la mère dans la transmission héréditaire du carcinome de la mamelle. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 132, 222 (1939a).
- Lacassagne, A., Statistique des sarcomes fusocellulaires observés chez des souris longtemps injectées avec des substances diverses. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 132, 365 (1939c).
- Lacassagne, A. — Danysz, S., Apparition d'un carcinome mammaire chez un mâle d'une lignée de souris non sujette à cette tumeur, allaité par une femelle d'une lignée très sujette au cancer. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 132, 635 (1939a).

- Lacassagne, A.—Raynaud, A., Apparition de carcinome mammaire chez des souris subissant un traitement combiné d'oestrone et d'une dose de testostérone 50 fois plus forte. C. R. Soc. Biol. (Paris) 132, 431 (1939b).
- Lacassagne, A., Dimorphisme sexuel de la glande sous-maxillaire chez la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 133, 180 (1940a).
- Lacassagne, A., Mesure de l'action des hormones sexuelles sur la glande sous-maxillaire de la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 133, 227 (1940b).
- Lacassagne, A., Réactions de la glande sous-maxillaire à l'hormone male chez la souris et le rat. C. R. Soc. Biol. (Paris) 133, 539 (1940c).
- Lacassagne, A.—Caussé, R., Modifications des glandes salivaires de la souris consécutivement à la section de la corde du tympan. C. R. Soc. Biol. (Paris) 135, 241 (1941a).
- Lacassagne, A.—Caussé, R., Dimorphisme sexuel de la glande rétrolinguale chez la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 135, 525 (1941b).
- Lacassagne, A.—Caussé, R., Production expérimentale de mitoses dans les glandes salivaires de la souris. C. R. Soc. Biol. (Paris) 134, 1017 (1941c).
- Laipply, T. C.—Shipley, R. A., Extragenital Choriocarcinoma in Male. Amer. J. Path. 21, 921 (1945).
- Leonard, S. L., Effect of Some Androgenic Steroids on Adrenal Cortex of Hypophysectomized Rats. Endocrinology 35, 83 (1944).
- Lenhossék, M., Az ember anatómiája (Анатомия человека). Pantheon, Budapest.
- Levedahl, B. H.—Samuels, L. T., Metabolism of Testosterone and 17-Methyltestosterone by Liver Tissue. J. Biol. Chem. 186, 857 (1950).
- Lewis, L. A.—McCullagh, E. P., Carbohydrate Metabolism of Animals Treated with Methyl Testosterone and Testosterone Propionate. J. clin. Endocr. 2, 502 (1942).
- London, M. Z.—Grossman, S. N., Secondary Testicular Tumor Resembling Krukenberg Tumor; a Case Report. J. Urol. 62, 713 (1949).
- Lucas, W. M.—Whitmore, W. F.—Vest, Ch. D., Identification of Testosterone in Human Spermatic Vein Blood. J. Biol. Clin. Endocr. Metab. 17, 465 (1957).
- Marinesco, G.—Kreinaler, Des réflexes conditionnels; rapports des réflexes conditionnels avec l'évolution biologique névraxe et des endocrines. J. Physiol. norm. et pathol 31, 206 (1934).
- Martins, T.—Rocha, A., Regulation of Hypophysis by Testicle and Some Problems of Sexual Dynamics (Experiments with Parabiologic Rats). Endocrinology 15, 421 (1931).
- Martins, T., La testostérone peut provoquer la descente de testicules artificiels de paraffine. C. R. Soc. Biol. (Paris) 131, 299 (1939).
- Mason, K. E., Differences in Testis Injury and Repair after Vitamin A-Deficiency, Vitamin E-Deficiency and Inanition. Amer. J. anat. 52, 153 (1933).
- McCullagh, E. P., Climacteric — Male and Female. Cleveland Clin. Quart. 13, 166 (1946).
- McCullagh, D. R.—Walsh, E. L., Experimental Hypertrophy and Atrophy of Prostate Gland. Endocrinology 466, 19 (1935).
- McCullagh, E. P.—Schneider, R. W.—Bowman, W.—Smith, M. B., Adrenal and Testicular Deficiency; Comparison Based on Similarities in Androgen Deficiency, Androgen and 17-Ketosteroid Excretion and on Differences in their Effects upon Pituitary Activity. J. clin. Endocr. 8, 275 (1948).
- Melampy, R. M.—Cavazos, L. F., Effects of Testosterone Propionate on Histochemical Reactions of Rat Seminal Vesicles. Endocrinology 52, 173 (1953).
- Menville, J. G., Gynecomastia. Arch. Surg. 26, 1054 (1933).
- Michalowsky, I., Die experimentelle Erzeugung einer teratoiden Neubildung der Hoden beim Hahn. Zbl. allg. Path. path. Anat. 38, 585 (1926).
- Moore, C. R., On the Physiological Properties of the Gonads as Controllers of Somative and Psychical Characteristics. V. The Effects of Gonadectomy in the Guinea Pig; on Growth, Bone Lengths and Weight of Organs of Internal Secretion. Biol. Bull. of the Marine Biol. Laboratory 43, 285 (1922).
- Moore, C. R., Physiology of the Testis. JAMA 116, 1638 (1941).
- Moore, C. R.—Gallagher, T. F.—Koch, F. C., Effects of Extracts of Testis in Correcting Castrated Condition in Fowl and Mammal. Endocrinology 13, 367 (1929).
- Moore, C. R.—Gallagher, T. F., Seminal, Vesicle and Prostate Function as Testis Hormone Indicator; Electric Ejaculation Test. Amer. J. Anat. 45, 39 (1930a).
- Moore, C. R.—Gallagher, T. F., Threshold Relationship of Testis Hormone Indicators in Mammals; Rat Unit. J. Pharmacol. 40, 341 (1930b).
- Morris, J. M., The Syndrome of Testicular Feminization in Male Pseudohermaphrodites. Am. J. Obst. Gynec. 65, 1192 (1953).

- Nathanson, J. T.—Brues, A. M.—Rawson, R. W., Effect of Testosterone Propionate upon Thyroid and Parathyroid Glands of Intact Immature Female Rat. *Proc. Soc. exp Biol. (N. Y.)* 43, 737 (1940).
- Nelson, W. O., Studies on Anterior Hypophysis; Anterior Hypophysis in Vitamine E-Deficient Rats. *Anat. Rec.* 56, 241 (1933).
- Nelson, W. O., Maintenance of Spermatogenesis in Hypophysectomized Rats. *Amer. J. Physiol.* 129, 430 (1940).
- Nelson, W. O.—Gallagher, T. F., Some Effects of Androgenic Substances in Rat. *Science* 84, 230 (1936).
- Nelson, W. E.—Heller, C. G., Hyalinization of Seminiferous Tubules Associated with Normal or Failing Leydig-Cell Function; Microscopic Picture in Testis and Associated Changes in Breast. *J. clin. Endocr.* 5, 13 (1945).
- Nissim, J. A., Increased Pituitary Gonadotrophin Activity after Degeneration of Seminiferous Tubules Produced by Nitrofurazone. *Lancet* 273, 304 (1957).
- Nowakowsky, H.—Schirren, C., Spermatoplasmafructose und Leydig-Zellenfunktion. *Klin. Wschr.* 34, 19 (1956).
- Owen, S. E.—Cutler, M., Comparison of Prolan Bioassays in Teratoma and other Conditions. *Amer. J. med. Sci.* 192, 61 (1936).
- Papanicolaou, G. N.—Falk, E. A., General Muscular Hypertrophy Induced by Androgenic Hormone. *Science* 87, 238 (1938).
- Paschkis, K. E.—Rakoff, E.—Cantarow, A., *Clinical Endocrinology*. Cassel and Comp. Limit. London 1954.
- Петрова, М. К., *Тр. физиол. лабор. им. акад. И. П. Павлова* 1, 6 (1936).
- Pomerat, G. R.—Coe, R. C., Bone Growth in Long-Term Castrate Albino Rat. *Endocrinology* 29, 1015 (1941).
- Price, D., Normal Development of Prostate and Seminal Vesicles of Rat with Study of Experimental Postnatal Modifications. *Amer. J. Anat.* 60, 79 (1936).
- Pullen, R. L.—Wilson, J. A.—Hamblen, E. C.—Cuyler, W. K., Clinical Review in Andrologic Endocrinology I. Physiology, Functional Pathology and Diagnosis. *J. clin. Endocr.* 2, 577 (1942).
- Rathery, F.—Turiaf, J., Influence de la castration et des injections de testosterone sur les îlots de Langerhans du pancréas du cobaye. *C. R. Soc. Biol. (Paris)* 128, 155 (1938).
- Reifenstein, E. C. jun., Hereditary Familial Hypogonadism. *Proc. Amer. Fed. clin. Res.* 3, 86 (1946).
- Reifenstein, E. C.—Albright, F., Metabolic Effect of Steroid Hormones in Osteoporosis. *J. clin. Invest.* 26, 24 (1947).
- Reiss, M.—Fernandes, J. E.—Golla, Y. M. L., Peripheral Inhibitory Influence of Large Doses of Testosterone in Epiphyseal Cartilaginous Growth. *Endocrinology* 38, 65 (1946).
- Roth, A. A., Familial Eunuchoidism; the Laurence—Moon—Biedl Syndrome. *J. Urol.* 57, 427 (1947).
- Rowlands, R. P.—Nicholson, G. W., Growth of Left Testicle with Precocious Sexual and Bodily Development (Macrogenitosomia). *Guy's Hosp. Rep.* 79, 401 (1929).
- Rubenstein, H. S.—Kurland, A. A., Effect of Testosterone Propionate on Rat Testis. *Endocrinology* 28, 495 (1941).
- Rupp, J.—Cantarow, A.—Rakoff, A. E.—Paschkis, K. E., Hormone Excretion in Liver Disease and in Gynecomastia. *J. clin. Endocr.* 11, 688 (1951).
- Salter, W. T.—Klatskin, G.—Humm, F. D., Gynecomastia Due to Malnutrition; Endocrine Studies. *Amer. J. med. Sci.* 213, 31 (1947).
- Samuels, L. T., The Metabolism of Androgens by Tissues. *Recent Prog. Hormone Res.* 4, 65 (1949).
- Selye, H., Morphological Changes in Female Mice Receiving Large Doses of Testosterone. *J. Endocr.* 1, 208 (1939a).
- Selye, H., Effect of Testosterone on Kidney. *J. Urol.* 42, 637 (1939b).
- Selye, H.—Albert, S., Prevention by Certain Steroids of Testicular Atrophy Usually Elicited by Small Doses of Testosterone. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 49, 277 (1942).
- Selye, H.—Browne, J. S. H.—Collip, J. B., Effect of Combined Administration of Oestrone and Progesterone in Adult Ovariectomized Rats. *Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.)* 34, 198, 472 (1936).
- Shay, H.—Gershon-Cohen, J.—Paschkis, K. E.—Fels, S. S., Inhibition and Stimulation of Tests in Rats Treated with Testosterone Propionate. *Endocrinology* 28, 485 (1941).
- Shimkin, M. B.—Grady, H. G.—Andrevont, H. B., Induction of Testicular Tumors and other Effects of Stilbestrol-Cholesterol Pellets in Strain C Mice. *J. nat. Cancer Inst.* 2, 65 (1941).
- Sims, I. M., On the Microscope, as an Aid in the Diagnosis and Treatment of Sterility. *N. Y. med. J.* 8, 393 (1868—1869). — *цит. Selye, H., Textbook of Endocrinology* 1947. 600.

- Соловейчик, Д. И., Тр. физиол. лабор. им. акад. И. П. Павлова 1, 6 (1932).
- Spence, A. W., Preparations of Testosterone in Eunuchism and Hypogonadism. Quart. J. Med. 9, 309 (1940).
- Spiegel A., Über das Auftreten von Geschwülsten der Nebennierenrinde mit vermännlichender Wirkung bei frühkastrierten Meerschweinchenmännchen. Virchows Arch. path. Anat. 305, 367 (1939-1940).
- Steinach, E.—Kun, H.—Peczenik, O., Beiträge zur Analyse der Sexualhormonwirkungen. Tierexperimentelle und klinische Untersuchungen. Wien. klin. Wschr. 49, 899 (1936).
- Steinach, E.—Kun, H., Transformation of Male Sex Hormones into a Substance with the Action of a Female Hormone. Lancet 2, 845 (1937).
- Steinglass, P.—Gordon, A. S.—Charipper, H. A., Effect of Castration and Sex Hormones on Blood of Rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 48, 169 (1941).
- Sutton, M. B., Creatine-Creatinine Metabolism in Older Patients with Benign Prostatic Enlargement; Androgens and Prostatic Enlargement. J. clin. Endocr. 1, 822 (1941).
- Szabó, R.—Sas, M.—Julesz, M., Adatok a Klinefelter syndroma pathogenesiséhez (Данные к патогенезу синдрома Кlineфелтера). Magyar Belorv. Arch. 13, 170 (1960).
- Szalmári, E.—Zsótér, I.—Holló, I.—Julesz, M.—Tóth-Szuszekár, J., A májműködés romlásának hatása a 17-összketosteroid-ürítésre (Влияние нарушения печеночной деятельности на выделение общих 17-кетостероидов). Magy. Belorv. Arch. 6, 25 (1935).
- Taber, E.—Davis, D. E.—Domm, L. V., Effect of Sex Hormones on Erythrocyte Number in Blood of Domestic Fowl. Amer. J. Physiol. 138, 479 (1943).
- Tandler, J.—Grosz, S., Untersuchungen an Skopzen. Wien. klin. Wschr. 21, 277 (1908).
- Teilum, G., Estrogen-Producing Sertoli-Cell Tumors (Androblastoma tubulare lipoides) of the Human Testis and Ovary; Homologous Ovarian and Testicular Tumors. J. clin. Endocr. 9, 301 (1949).
- Thorn, G. W.—Engel, L. L., Effect of Sex Hormones on Renal Excretion of Electrolytes. J. exp. Med. 68, 299 (1938).
- Trabucco, A., Ensayo de cortisoma en el tratamiento de las oligozoospermias de tercer grado. Obstet. Ginec. lat-amer. 10, 511 (1952).
- Tschopp, O., Untersuchungen über die Wirkung der männlichen Sexualhormone und ihrer Derivate. Arch. int. Pharmacodyn. 52, 381 (1936).
- Twombly, G. H., Relationship of Hormones to Testicular Tumors. Surgery 16, 181 (1944).
- Twombly, G. H.—Temple, H. M.—Dean, A. L., Clinical Value of Aschheim—Zondek Test in Diagnosis of Testicular Tumors. J. amer. med. Ass. 118, 106 (1942).
- Twombly, G. H.—Meisel, D.—Stout, A. P., Leydig-Cell Tumors Induced Experimentally in Rat. Cancer 2, 884 (1949).
- Усцевич, М. А.—Артемьев, Е. И.—Алексеева, Т. Т.—Степанова, А. Д., Физиол. журнал СССР 25 (1938).
- Venning, E. H.—Hoffman, M. M.—Browne, J. S. L., Isolation of Androsterone Sulfate. J. biol. Chem. 146, 369 (1942).
- Venning, E. H.—Browne, J. S. L., Effect of Testosterone on Excretion of Glycogenic Corticoids. J. Clin. Endocr. 7, 729 (1947).
- Vest, S. A.—Howard, J. E., Clinical Experiments with Use of Male Sex Hormones; Use of Testosterone Propionate in Hypogonadism. J. Urol. 40, 154 (1938).
- Villaret, M.—Justin-Besançon, L.—Rubens-Duval, A., Remarques sur les effets du propionate du testostérone dans un cas d'eunuchisme post-pubère. C. R. Soc. Biol. (Paris) 127, 599 (1938).
- Ward, J. A.—Krantz, S.—Mendeloff, J.—Haltwinger, E., Interstitial-Cell Tumor of the Testis: Report of Two Cases. J. Clin. Endocrin. 20, 1922 (1960).
- Werner, S. C., Clinical Syndromes Associates with Gonadal Failure in Men. Amer. J. Med. 3, 52 (1947).
- West, C. D., The Metabolism of Intravenous Testosterone by Experimental Animals. Endocrinology 49, 467 (1951).
- West, C. D.—Samuels, L. T., The Metabolism of Testosterone and Related Steroids by Kidney Tissue. Biol. Chem. 190, 827 (1951).
- West, C. D.—Tyler, F. H.—Brown, H.—Samuels, L. T., The Role of the Liver and Kidneys in the Metabolism of Intravenous Testosterone by Human Subjects. J. clin. Endocr. 11, 897 (1951).
- Zeisel, H.—Pressler, M., Die Corticoide und neutralen C 17-Ketosteroide im Harn des Kindes; die Steroidausscheidung im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 72, 675 (1953).
- Zéphiroff, P.—Dobrovolskaya-Zavadskaya, N., Sur une substance antisexuelle isolée de l'urine d'une fillette de quatre ans. C. R. Soc. Biol. (Paris) 133, 405 (1940).
- Zizine, L. A.—Simpson, M. E.—Evans, H. M., Direct Action of the Male Sex Hormone on the Adrenal Cortex. Endocrinology 47, 97 (1950).

Абдерх
Абрамо
Абрамо
Авещу
Адамс
Айлер
Айрес
Албрай
Алдрих
Алекса
Алперс
Алслев
Альбер
Альбер
Альтш
Андерс
Андерс
Андерс
Анзель
Анреп
Анселл
Артей

Армстр
Арнол
Арнотт
Арон
Арсдел
Артнер
Арчиба
Асбо-Х
Аск-А
Аствуд
Ашар
Ашенб
Ашер
Ашнер
Ашхей
Ауб

Бадина
Баез-В
Баймер

СПИСОК ИНОСТРАННЫХ ИМЕН

А

Абдерхальден	Abderhalden
Абрамович	Abramowitz
Абрамсон	Abramson
Авеццу	Avezzu
Адамс	Adams
Айлер	Euler
Айрес	Ayres
Албрайт	Albright
Алдрих	Aldrich
Александр	Alexander
Алперс	Alpers
Алслев	Alslev
Альберс-Шёнберг	Albers-Schönberg
Альберт	Albert
Альтшуле	Altschule
Андерсен	Andersen
Андерсон	Anderson
Анзельмино	Anselmino
Анреп	Anrep
Анселл	Ansell
Аретей	Aretaeus the Cappadocian
Армстронг	Armstrong
Арнольд	Arnold
Арнотт	Arnott
Арон	Aron
Арсдель, ван	Arsdel, van
Артнер	Artner
Арчибалд	Archibald
Асбо-Хансен	Asboe-Hansen
Аск-Апмарк	Ask-Upmark
Аствуд	Astwood
Ашар	Achard
Ашенбреннер	Aschenbrenner
Ашер	Asher
Ашнер	Aschner
Ашхейм	Aschheim
Ауб	Aub

Б

Бадинанд	Badinand
Баез-Вилласеньор	Baez-Villasenor
Баймер	Beumer

Байром	Byrom
Бак	Bacq
Бак	Bak
Баласкид	Balasquide
Балдридж	Baldrige
Балл	Ball
Бало	Baló
Балог	Balogh
Бальц, де ля	Balze, de la
Банг	Bang
Банси	Bansi
Барат	Baráth
Баратц	Baratz
Бард	Bard
Баркер	Barker
Барнес	Barnes
Барр	Barr
Барредж	Burrage
Баррис	Barris
Барта	Barta
Бартелс	Bartels
Бартелхеймер	Bartelheimer
Бартлетт	Bartlett
Бартнесс	Burtneess
Барттер	Bartter
Бассе	Basset
Бастан	Bastai
Бата	Bata
Батт	Butt
Баттле	Buttle
Бауэр	Bauer
Бауманн	Baumann
Бах	Bach
Бахман	Bachman
Беван	Bevin
Бейервалтс	Beierwaltes
Бейли	Bailey
Бейлисс	Bayliss
Беймер	Beumer
Бейтс	Bates
Бек	Beck
Беклэр	Béclère
Бекс	Becks
Бекуин	Bakwin
Беласко	Belasco

Белл
 Беллет
 Беллин
 Бём
 Бенда
 Бендик
 Бенедикт
 Бенкосм
 Бёнуа
 Бёнхейм
 Бенце
 Бер
 Бер
 Бергенсталь
 Бергман
 Бергманн
 Бергхейм
 Беренс
 Беретт
 Бёри
 Бёрн
 Берникот
 Бернсмейер
 Берсон
 Бертолотти
 Бертрам
 Бертронг
 Бест
 Бёттлин
 Бикел
 Бикерс
 Бинг
 Бингел
 Бирдвуд
 Биро
 Бискинд
 Биссет
 Битеон
 Битторф
 Бишоп
 Бланшар
 Блек
 Блеквуд
 Блеклок
 Блёлерс
 Бликс
 Блотнер
 Блох
 Блудуорт
 Блум
 Блумгарт
 Блументаль
 Блумфилд
 Богерт, ван
 Бодански
 Бодо, де
 Бойд
 Бок
 Боленд
 Бомсков
 Бомфорд
 Бонджованни
 Бонне

Bell
 Bellet
 Bellin
 Böhm
 Benda
 Bendick
 Benedict
 Bencosme
 Benoit
 Boenheim
 Bence
 Ber
 Beer
 Bergenstal
 Bergman, A. J.
 Bergmann, G.
 Bergheim
 Behrens
 Barett
 Boeri
 Burn
 Barnicot
 Bernsmeier
 Berson
 Bertolotti
 Bertram
 Berthrong
 Best
 Böttlin
 Bickel
 Bickers
 Bing
 Bingel
 Beardwood
 Biró
 Biskind
 Bisset
 Beatson
 Bittorf
 Bishop
 Blanchard
 Black
 Blackwood
 Blacklock
 Bleulers
 Blix
 Blotner
 Bloch
 Bloodworth
 Blum
 Blumgart
 Blumenthal
 Bloomfield
 Bogaert, van
 Bodansky
 Bodo, de
 Boyd
 Bock
 Boland
 Bomskow
 Bomford
 Bongiovanni
 Bonnet

Бонсер
 Борелл
 Борнштейн
 Борош
 Борхардт
 Боршош-
 Нахтнебель
 Боттомли
 Боуэн
 Брандалеоне
 Браун
 Брауне
 Брейер
 Брейн
 Брейтбарт
 Брейтман
 Бреме
 Бремуэлл
 Бреннер
 Бретан
 Бретт
 Бро-Кан
 Бробек
 Бролин
 Бромер
 Броннер
 Бронштейн
 Бростер
 Брук
 Брукс
 Бруншвиг
 Брух
 Будаи
 Будаи
 Будьи
 Булбрук
 Булин
 Бун
 Бун
 Бургер
 Бургесс
 Бурроуз
 Бутби
 Буханан
 Бухвальд
 Бухем, ван
 Буш
 Буш
 Буш
 Бушер
 Бушке
 Бьелшовски
 Бюргер

Ваги
 Ваго
 Вагнер
 Вада
 Валентайн
 Валлах
 Валлнер

Bonser
 Borell
 Bornstein
 Boros
 Borchardt

 Borsos-Nachtnebel
 Bottomley
 Bowen
 Brandaleone
 Brown
 Browne
 Breuer
 Brain
 Breitbarth
 Breitman
 Brehme
 Bramwell
 Brenner
 Bretán
 Brett
 Broh-Kahn
 Brobeck
 Brolin
 Bromer
 Bronner
 Bronstein
 Broster
 Bruck
 Brooks
 Brunswick
 Bruch
 Buday, L. K.
 Buday, K.
 Bugyi
 Bulbrook
 Boulin
 Boon, A. A.
 Boone, J. A.
 Burger
 Burgess
 Burrows
 Boothby
 Buchanan
 Buchwald
 Buchem, van
 Bush, I. E.
 Bush, J. E.
 Busch, J. P.
 Buescher
 Buschke
 Bielschowsky
 Bürger

II

Vági
 Vágó
 Wagner
 Wada
 Valentine
 Wallach
 Wallner

Вальберг
Вальденштрём
Вальдманн
Валькер
Ван-Дайк
Ванг
Вандерлан
Ванотти
Варкани
Варни
Вартер
Вастин
Вахтел
Вебер
Вегелин
Вейдлер
Вейн
Вейнбергер
Вейнрот
Вейнштейн
Вейс
Вейсберг
Вейсман
Вейсшедель
Вейтцель
Веннинг
Вердонк
Верзар
Вернер
Вертхессен
Веспи-

Вальдфогель
Вестфал
Веттер
Вибель
Видовски
Визер
Визнер
Виленски
Виллаверде
Вилларе
Вильтнер
Виммер
Вимпхеймер
Винклер
Вислоцки
Виттгенштейн
Вог
Воген
Воль
Вольфе
Вольфф
Вудруфф
Вулли
Вуллиен

Габор
Гадд
Галл
Галлагер
Галли-Майнини

Wahlberg
Waldenström
Waldmann
Walker
Van-Dyke
Wang
Vanderlaan
Vanotti
Warkany
Varney
Warter
Vastine
Wachtel
Weber
Wegelin
Weidler
Waine
Weinberger
Weinroth
Weinstein
Weisz
Weisberg
Weisman
Weisschedel
Weitzel
Venning
Verdonk
Verzár
Werner
Werthessen
Wespi-Waldvogel
Westphal
Vetter
Wiebel
Vidovszky
Vizer
Wiesner
Wilensky
Villaverde
Villaret
Wiltner
Wimmer
Wimpheimer
Winkler
Wislocki
Wittgenstein
Waugh
Vaughan
Wohl
Wolfe
Wolff
Woodruff
Wolley
Vulpian

Г

Gábor
Gadd
Gull
Gallager
Galli-Mainini

Ганонг
Гараш
Гардинер-Хилл
Гардини
Гарднер
Гаренстром
Гастон
Гауди
Гаунт
Гварнери
Геблер
Гегеши Кишш
Геддс
Геде
Гейл
Гейлинг
Гейст
Гёкке
Геллер
Гёмёри
Гемцелль
Гепперт
Гергей
Герлоци
Гермер
Герш
Гершберг
Гест
Гёттхе
Гешиктер
Гибиен
Гибсон
Гиймен
Гильдеа
Гинандес
Гинцберг
Гирке
Глассман
Глатцель
Глесс
Глобус
Гоггешалл
Голдсмит
Гольд
Гольдберг
Гольдблум
Гольден
Гольденберг
Гольдман
Гольднер
Гольдциер
Гоне
Гоннерманн
Гордон
Гот
Готтшальк
Граф
Грей
Грейбил
Грейвс
Грейг
Грейф
Греттен

Ganong
Garas
Gardiner-Hill
Gardini
Gardner
Gaarenstrom
Gaston
Gaudie
Gaunt
Guarneri
Gaebler
Gegesi Kiss
Geddes
Gaede
Gale
Geiling
Geist
Goecke
Geller
Gömöri
Gemzell
Geppert
Gergely
Gerlőczy
Germer
Gersh
Gershberg
Guest
Göttche
Geschickter
Gibian
Gibson
Guillemin
Gildea
Ginandes
Ginzberg
Gierke
Glassman
Glatzel
Glass
Globus
Goggeshall
Goldsmith
Gold
Goldberg
Goldbloom
Golden
Goldenberg
Goldman
Goldner
Goldzieher
Gonet
Gonnermann
Gordon
Góth
Gottschalk
Gráf
Gray
Graybiel
Greaves
Greig
Greif
Grattan

Грефф, де
Грехем
Гримсон
Грин
Грин
Гринвуд
Гринкер
Гринспен
Гринфилд
Грип
Грир
Гриффит
Гриффитс
Гроб
Гролляман
Гросс
Грубер
Грумбах
Грумбрехт
Гселль
Гуггенхеймер
Гудалл
Гудернач
Гудоф
Гудпесчёр
Гурлинг
Гутман
Гутри
Гюнтер

Graeff, de
Graham
Grimson
Green, A. M.
Greene, J. A.
Greenwood
Grinker
Greenspan
Greenfield
Greep
Greer
Griffith, F. R.
Griffits, W. J.
Grob
Grollman
Gross
Gruber
Grumbach
Grumbrecht
Gsell
Guggenheimer
Goodall
Gudernatsch
Goodof
Goodpasture
Gurling
Gutman
Guthrie
Günther

Д

Давыдов
Даглесс
Д'Амур
Дана
Даниэлополу
Данлеп
Данн
Дановски
Дарроу
Даунс
Дафф
Дебре
Де Брун
Дедман
Дей
Дейвид
Дейвидсон
Дейвис
Дейвисон
Дезолль
Дейл
Дейли
Дейч
Делиус
Делоне
Демецки
Демпси
Денди
Денеке
Дент
Дербруннер

Davidoff
Douglass
D'Amour
Dana
Danielopolu
Dunlap
Dunn
Danowsky
Darrow
Downs
Duff
Debré
De Brun
Dedman
Dey
David
Davidson
Davis
Davison
Desaulles
Dale
Daily
Deutsch
Delius
Delauney
Demeczky
Dempsey
Dandy
Denecke
Dent
Derbrunner

Де Робертис
Дессау
Де Шатель
Джанк
Джахан
Джейл
Джекобс
Джекобсен
Джексон
Дженкинс
Дженни
Дженни
Джессерер
Джиббс
Джилиленд
Джилфорд
Джоел
Джон
Джонс
Джорс
Дикинс
Диксон
Дильон
Дин
Дина
Дингеманс
Дирнер
Добинс
Догедей
Доддс
Докерти
Доли
Домм
Дониах
Донхоффер
Дорн
Дорфман
Дорфманн
Доугерти
Доулинг
Драгстедт
Драгула
Дрейк
Дрезел
Друккер
Дрюри
Дуази
Дугаль
Дудич
Дункан
Дьердьи
Дьулан
Дюбоа
Дю Боа
Дюбрель
Дюв, де
Дю Виньо

De Robertis
Dessau
De Chatel
Junk
Jahan
Jayle
Jacobs
Jacobsen
Jackson
Jenkins
Janney
Jenni
Jesserer
Gibbs
Gilliland
Gilford
Joel
John
Jones
Jores
Deakins
Dixon
Dillon
Deane
Dina
Dingemanse
Dirner
Dobyns
Daughaday
Dodds
Dockerty
Doly
Domm
Doniach
Donhoffer
Dohrn
Dorfman, A.
Dorfmann, R. I.
Daugherty
Dowling
Dragstedt
Dragula
Drake
Dresel
Drukker
Drury
Doisy
Dougal
Dudits
Duncan
Györgyi
Gyulai
Dubois, C.
Du Bois, E. F.
Dubreuil
Duve, de
Du Vigneaud

Ж

Жайлер
Жамней
Жанделиз

Jailer
Jamney
Jeandelize

Жебек
Жилбер
Жиро
Жодон
Жольдош
Жослин
Жост
Жюне

Zsebök
Gilbert
Giroud
Jaudon
Zsoldos
Joslin
Jost
Junet

З

Заффарони
Зауер
Зауербрух
Зелле
Зелемани
Земен
Зибке
Зилаи
Зильберштейн
Зискин
Зольтан
Зоммервиль

Zaffaroni
Sauer
Sauerbruch
Zelle
Seelemann
Seemen
Siebke
Zilai
Silberstein
Ziskin
Zoltán
Sommerville

И

Иверсен
Изери
Израел
Имре
Ингаллс
Ингле
Исакс
Ислер
Итон
Иценко
Ишшекуц младший
Ишшекуц старший

Iversen
Iseri
Israel
Imre
Ingalls
Ingle
Isacs
Isler
Eaton
Icenko
Issekutz junior
Issekutz senior

Й

Йеллинек
Йенсен
Йетер
Йёхле
Йонеда
Йордан

Jellinek
Jensen
Yater
Jöchle
Yondae
Jordan

К

Кавадас
Каваллеро
Кайзер
Кайлер
Калант
Калден
Калкинс
Калле Эккехард
Каллоу
Канело
Каннон
Кант
Кантаров

Cawadiaz
Cavallero
Kaiser
Cuyler
Kalant
Kahlden
Calkins
Kallae Ekkehard
Callow
Canelo
Cannon
Kant
Cantarow

Каньяделл Видал
Камерон
Кампенхаут, ван
Каплан
Каппел
Карнаки
Карнес
Карно
Карре
Карренс
Карриер
Карснер
Картер
Кастийо, Дел
Катлер
Катцманн
Кауэр
Кауфман
Кауфманн
Кахилл
Кванд
Квигли
Кёвари
Кей
Кеквик
Кёлер
Келлгрэн
Келли
Келли
Келлог
Келлоуей
Кемп
Кемпбелл
Кендалл
Кендль
Кёниг
Кенигсберг
Кеннеди
Кенни
Кеньон
Кеплер
Кервен, де
Кёрньен
Керер
Керр
Кертаи
Кертленд
Кестлман
Кётер
Кехт
Кешнер
Кибрик
Кимбалл
Кин
Кинг
Кинд
Кинселл
Кинсман
Кирквуд
Киртли
Кис
Китинг
Киш-Вардаи

Cañadell Vidal
Cameron
Campenhout, van
Kaplan
Cappel
Karnaky
Carnes
Carnot
Carre
Currens
Currier
Karsner
Carter
Castillo, Del
Cutler
Katzmann
Kauer
Kaufmann, H. E.
Kaufmann, E.
Cahill
Quandt
Quigley
Kövény
Key
Kekwick
Köhler
Kellgren
Kelley, V. C.
Kelly, G. L.
Kellog
Calloway
Camp
Campbell
Kendall
Kendle
König
Kenigsberg
Kennedy
Kenny
Kenyon
Kepler
Quervain, de
Környei
Kehrer
Kerr
Kertai
Cartland
Castleman
Koether
Kecht
Keschner
Kibrick
Kimball
Keene
King
Kind
Kinsell
Kinsman
Kirkwood
Kirtley
Keith
Keating
Kis-Várdai

Клакстон
Кларк
Кларк
Кларк
Классен
Клаузен
Клейн
Клейне
Клейнзорге
Клендшой
Клёппнер
Кливленд
Клинефелтер
Клиппел
Клифтон
Клоберг
Клод Бернар
Клостермейер
Клош
Кнайс
Кнаус
Кнер
Кноултон
Кобер
Ковач
Кокаш
Колленс
Коллинс
Коллип
Коловик
Комароми
Комор
Конн
Коннор
Кораньи
Коренчевски
Кореф
Кори
Коркоран
Корнблум
Корнер
Корт
Костелло
Костер
Котц
Коул
Коули
Коуп
Коури
Кох
Кохен
Кохен
Кохер
Кохунес
Коцорек
Краус
Крауфорд
Крейг
Крейгер
Крейндлер
Кремер
Крепелин
Крет

Cluxton
Clark, W. G.
Clark, L. D.
Clarke, J.
Klassen
Clausen
Klein
Kleine
Kleinsorge
Klendshoj
Klöppner
Cleveland
Klinefelter
Klippel
Clifton
Clauberg
Claude Bernard
Klostermeyer
Cloche
Knies
Knaus
Kneer
Knowlton
Kober
Kovács
Kokas
Collens, W. S.
Collins, C. G.
Collip
Colowick
Komáromy
Komor
Conn
Connor
Korányi
Korenchevsky
Koref
Cori
Corcoran
Kornblum
Corner
Kort
Costello
Koster
Kotz
Cole
Cawley
Cope
Corey
Koch
Cohen, V.
Cohen, H.
Kocher
Kohuness
Koczorek
Kraus
Crawford
Craig
Kreuger
Kreindler
Kremer
Kraepelin
Kret

Кригер
Криспелл
Крисс
Крук
Крумп
Куггешалл
Кугельманн
Кук
Кумингс
Кун
Кунде
Куннингем
Кунштедтер
Купер
Курвуазие
Куряма
Курланд
Куррие
Куршманн
Курси, де
Курсиал
Куртис
Курцрок
Кутц
Кушинг
Кюизенга
Кюрвиль

Krieger
Crispell
Kriss
Crooke
Krump
Coggeshall
Kugelman
Cooke
Cumings
Kun
Kunde
Cunningham
Kunstädter
Cooper
Courvoisier
Kuriyama
Kurland
Courrier
Curschmann
Corucy, de
Courtial
Curtis
Kurzrok
Kutz
Cushing
Kuizenga
Courville

Л

Лаббе
Лабре
Ла Дю
Лазарус
Лайен
Лайонс
Лайош
Лакассань
Лакёр
Лакстон
Ламар
Лангстон
Лангханс
Ландау
Лансеро
Лантье
Ланцош
Ларсен
Ларсон
Ларссон
Латроп
Лаусон
Лахи
Лахивер
Лахманн
Лакхнит
Левен
Левен
Лёб
Левендаль
Левенталь
Лёвенхаупт
Левн

Labbé
Labre
La Due
Lazarus
Lyon
Lyons
Lajos
Lacassagne
Laqueur
Luxton
Lamar
Langston
Langhans
Landau
Lanceraux
Lanthier
Lánczos
Larsen
Larson, E.
Larsson, J.
Lathrop
Lauson
Lahey
Lachiver
Lachmann
Lachnit
Laewen
Löwen
Loeb
Levendahl
Leventhal
Loewenhaupt
Lewy

Леви
 Левин
 Лейн-Робертс
 Лейнцингер
 Лейпли
 Лейтон
 Лейхенштерн
 Лелкеш
 Лембек
 Лендван
 Лени
 Леон
 Леонард
 Леонардс
 Лериш
 Лерман
 Лермитте
 Лёрнер
 Лерой
 Лессер
 Лехоцки
 Лёффлер
 Лешер
 Ли
 Ли
 Либерман
 Либов
 Лиддл
 Лиза
 Линг
 Линдсей
 Линзер
 Линневе
 Линсей
 Липпель
 Липшюц
 Лиссер
 Литем
 Лихвиц
 Лихтенберг
 Лихтенштейн
 Лихтман
 Лишшак
 Ловенштейн
 Ллойд
 Ломанн
 Лонг
 Лонгуэлл
 Лондон
 Лопез-Кругер
 Лорбер
 Лорен
 Постро
 Лоуелл
 Лоцнер
 Лудвиг
 Лудерс
 Луз
 Лузер
 Лукас
 Лукенс
 Лукке
 Лундберг

Levi
 Levine
 Lane-Roberts
 Leinzinger
 Lapply
 Leyton
 Leichenstern
 Lelkes
 Lembeck
 Lendvai
 Lenz
 Leone
 Leonard
 Leonards
 Leriche
 Lerman
 Lehrmitte
 Learner
 Leroy
 Lesser
 Lehoczky
 Löffler
 Lescher
 Li
 Lee
 Lieberman
 Liebow
 Liddle
 Lisa
 Ling
 Lindsay
 Linser
 Linneweh
 Linsay
 Lippel
 Lipschütz
 Lisser
 Leathem
 Lichwitz
 Lichtenberg
 Lichtenstein
 Lichtman
 Lissák
 Lowenstein
 Lloyd
 Lohmann
 Long
 Longwell
 London
 Lopez-Kruger
 Lorber
 Lorain
 Lostroh
 Lowell
 Lozner
 Ludwig
 Lueders
 Loos
 Looser
 Lucas
 Lukens
 Lucke
 Lundberg

Лурье
 Луфт
 Любберс
 Люис
 Лютценкирхен

Lurje
 Lut
 Lübbbers
 Lewis
 Lützenkirchen

M

Маддок
 Маделунг
 Мадьяр
 Май
 Майент
 Майер
 Майленграхт
 Майлн
 Майнцер
 Майор
 Маклер
 Малагуцци-Валери
 Мальмежак
 Ман
 Манассе
 Мандль
 Мани
 Манн
 Мансфельд
 Маранон
 Марбергер
 Маргитаи-Бехт
 Маргулис
 Мари
 Марине
 Маринеско
 Марк
 Маркетти
 Марки
 Маркс
 Марраци
 Марриен
 Мартин
 Мартини
 Мартинс
 Мартон
 Марш
 Маршал
 Марцулло
 Массалонго
 Мате
 Матер
 Матьюш
 Махо
 Махони
 Махт
 Мёбиус
 Мегилл
 Медигрецеану
 Медьеша
 Мей
 Мейс
 Мейер
 Мейкпис

Maddock
 Madelung
 Magyar
 Mai
 Mynat
 Maier
 Meulengracht
 Milne
 Mainzer
 Major
 Mackler
 Malaguzzi-Valeri
 Malmejac
 Man
 Manasse
 Mandl
 Money
 Mann
 Mansfield
 Maranon
 Marberger
 Margitai-Becht
 Margulisz
 Marie
 Marine
 Marinesco
 Mark
 Marchetti
 Markee
 Marx
 Marrazi
 Marrian
 Martin
 Martini
 Martins
 Marton
 Marsch
 Marchal
 Marzullo
 Massalongo
 Máté
 Mather
 Mátyus
 Mahaux
 Mahoney
 Macht
 Möbius
 Megill
 Medigreceanu
 Megyesi
 May
 Meigs
 Meyer
 Makepeace

Мейнер
Мейо, де
Мейок
Мейсснер
Мек
Мелампи
Мёлиг
Меллгрэн
Мельвилл
Мельник
Менвиль
Мендерсхаузен
Менцель
Меринг
Мёрфи
Месон
Месс
Мехеш
Миклош
Миллмен
Мильку
Минковски
Мино
Минс
Мирски
Мисске
Михаловски
Михельсон
Моар
Могенсен
Мозес
Мозингер
Молларе
Мольдауэр
Мольнар
Мольтени
Монние
Монтгомери
Монтигел
Морганьи
Мордел
Морел
Мориак
Морикард
Моркио
Морли
Моррел
Моррис
Мортелл
Мортимер
Мортон
Моубрей, де
Моффе
Мукерьи
Муллер
Мультон
Мур
Муррей
Муссио-Фурние
Мусулин
МэкАдамс
МэкАйен
МэкАртур

Meiner
Meio, de
Mayock
Meissner
Mack
Melampy
Moehlig
Mellgren
Melville
Melnick
Menville
Mendershausen
Menzel
Mering
Murphy
Mason
Mess
Méhes
Miklós
Millman
Milcu
Minkowsky
Minot
Means
Mirsky
Misske
Michalowsky
Michelson
Moir
Mogensen
Moses
Mosinger
Mollaret
Moldawer
Molnár
Molteni
Monnier
Montgomery
Montigel
Morgagni
Morder
Morel
Mauriac
Moricard
Morquio
Morley
Morrel
Morris
Mortell
Mortimer
Morton
Mowbray, de
Moffet
Mukerji
Muller
Moulton
Moore
Murray
Mussio-Fournier
Musulin
McAdams
McEuen
McArthur

МэкБрайд
МэкГевек
МэкГирр
Мэкинтайр
МекКанс
МэкКей
Меккензи
МэкКерри
МэкКеррисон
МэкКи
МэкКис
МэкКой
МэкКрой
МэкКюллер
МэкКюн
МэкЛагган
МэкЛин
МэкМиллен
Мэксуэлл
Миоллер
Мюллер

McBride
McGavack
McGirr
Macintyre
McCance
MacKay
Mackenzie
McQuarrie
McCarrison
McKee
MacKeith
McCoy
McCroy
McCullagh
McCune
McLaggan
McLean
McMillan
Maxwell
Mueller
Müller

Н

Набарро
Надь
Найбауэр
Найт
Натансон
Наффцигер
Негели
Неер
Нейссер
Нейфельд
Нелсон
Никотра
Нилсен
Ниссим
Нитабух
Нихолсон
Но́бл
Новак
Новаковски
Нодин
Нодо
Нонне
Нордин
Норимберски
Норпот
Норрис
Нюман

Nabarro
Nagy
Neubauer
Knight
Nathanson
Naffziger
Naegeli
Neher
Neusser
Neufeld
Nelson
Nicotra
Nielsen
Nissim
Nitabuch
Nicholson
Noble
Novak
Nowakowsky
Nodine
Naudeau
Nonne
Nordin
Norymberski
Norpoth
Norris
Newman

О

Обердёрфер
Оди
О'Донелл
Одориз
Огата
О'Конор
Окули
Олер
Оливер

Oberdörfer
Audy
O'Donnell
Odoriz
Ogata
O'Conor
Ockuly
Ohler
Oliver

Оливет
Ольсен
Ольсон
Орбан
Ормош
Оррико
Орт
Оуэн

Парсли
Пали
Паллен
Палмер
Пальтауф
Пананиколау
Папенхейм
Паппел
Паппенхеймер
Параде
Парацельсий
Парди
Парк
Паркес
Паррот
Парсонс
Пархон
Пастор
Патроно
Паттерсон
Паулс
Пашкис
Педерсен
Пейдж
Пейли
Пейн
Пейц-Йегерс
Пембертон
Пенде
Пенкоуст
Пено
Пенфилд
Пеппер
Переми
Пери
Перитц
Перкин
Перлмуттер
Перлофф
Перрин
Петеньи
Петерс
Петерхон
Пехкранц
Печет
Пибади
Пибус
Пинкус
Пинтер
Пиппинг
Пирвиц
Питт-Риверс

Oliwet
Olsen
Olson
Orbán
Ormos
Orrico
Orth
Owen

П

Pugsley
Páli
Pullen
Palmer
Paltauf
Papanicolau
Papenheim
Pappel
Pappenheimer
Parade
Paracelsus
Pardee
Park
Parkes
Parroth
Parsons
Parhon
Pásztor
Patrono
Patterson
Pauls
Paschkis
Pedersen
Page
Paley
Payne
Peutz-Jeghers
Pemberton
Pende
Pancoast
Penau
Penfield
Pepper
Perémy
Pary
Peritz
Perkin
Perlmutter
Perloff
Perrin
Petényi
Peters
Peterson
Pechkranz
Pechet
Peabody
Pybus
Pinkus
Pintér
Pipping
Pirwitz
Pitt-Rivers

Питфилд
Пиарату
Планкетт
Платтер
Плотц
Плуммер
Полани
Поллак
Польк
Померат
Понсолд
Поншер
Поп
Попяк
Порджес
Портер
Портман
Прайс
Пранти
Пратт
Пресланд
Призел
Прис
Притчард
Пурвес
Пус
Путнем
Пуш
Пфеффер

Pitfield
Piyaratu
Plunkett
Platter
Plotz
Plummer
Polani
Pollak
Polk
Pomerat
Ponsold
Poncher
Pope
Popják
Porges
Porter
Portman
Price
Prunty
Pratt
Presland
Priesel
Pris
Pritchard
Purves
Poos
Putnam
Puech
Pfeffer

Р

Раб
Рабинович
Рабох
Радзерфорд
Раднаи
Раднот
Радуин
Райгли
Райт
Рак
Ракофф
Ралей
Рандалл
Рандерат
Рандле
Раппорт
Раскин
Рассел
Ратери
Рауленд
Раулендс
Раунтри
Раусон
Раушкольб
Рев
Ревердин
Реган
Реджестер
Рейд
Рейер
Рейли

Raab
Rabinowitsch
Raboch
Rutherford
Radnai
Radnót
Radwin
Wrigley
Wright
Rak
Rakoff
Raleigh
Randall
Randerath
Rundles
Rapport
Ruskin
Russel
Rathery
Rowland
Rowlands
Rowntree
Rawson
Rauschkolb
Rév
Reverdin
Regan
Register
Reid
Reiher
Reilly

Рейнеке
 Рейно
 Рейнолдс
 Рейнхардт
 Рейсс
 Рейфенштейн
 Рейх
 Рекант
 Реклингхаузен
 Рефорзо-Мембрайвз
 Рехтман
 Ригас
 Риго
 Рид
 Ридберг
 Риддл
 Ридель
 Рикард
 Риль
 Рингер
 Ринеарсон
 Рис
 Риттер
 Рихтер
 Ричардсон
 Роатт
 Роббинс
 Робсон
 Рогофф
 Роджерс
 Родригез-Канделла
 Розе
 Розенкранц
 Розенфельд
 Роки
 Рокк
 Ромханьи
 Ронан
 Росс
 Россие
 Ротмунд
 Ротшилд
 Роув
 Рош
 Рубенштейн
 Рубин
 Рубинштейн
 Руенштро-Бауэр
 Рупп
 Русняк
 Русси
 Рут

Сака
 Сакари Тимонен
 Саласса
 Салленс
 Салмон

Reineke
 Raynaud
 Reynolds
 Reinhardt
 Reiss
 Reifenstein
 Reich
 Recant
 Recklinghausen
 Reforzo-Membrives
 Rechtman
 Rigas
 Rigó
 Read
 Rydberg
 Riddle
 Riedel
 Ricard
 Riehl
 Ringer
 Rynearson
 Riis
 Ritter
 Richter
 Richardson
 Roitt
 Robbins
 Robson
 Rogoff
 Rogers
 Rodriguez-Candella
 Rose
 Rosenkrantz
 Rosenfeld
 Rockey
 Rock
 Romhányi
 Ronan
 Ross
 Rossier
 Ruthmund
 Rotchild
 Rowe
 Roche
 Rubenstein, H. S.
 Rubin
 Rubinstein, B. B.
 Ruhenstroh-Bauer
 Rupp
 Ruznyák
 Roussy
 Root

С

Saka
 Sakari Timonen
 Salassa
 Sullens
 Salmon

Салтер
 Сампайо
 Самуелс
 Сан
 Сангер
 Сарджент
 Сарка
 Сассмен
 Сатерланд
 Сатмари
 Сато
 Сатпин
 Саттон
 Сафир
 Саффран
 Свайер
 Свани
 Свансон
 Свингле
 Северингхауз
 Сегалофф
 Сеге
 Седерстрём
 Сейерс
 Сейлер
 Секингер
 Секкел
 Секретан
 Секстон
 Секстон
 Селлерс
 Селье
 Сенеш
 Сенсенбах
 Сиглин
 Сид
 Силвер
 Сильбер
 Сильберберг
 Сильва Морено
 Сильверстони
 Симмер
 Симмонс
 Симон
 Симонне
 Симпсон
 Синаи
 Синден
 Скансе
 Скау
 Скотт
 Слашер
 Смелсер
 Смит
 Смит
 Снайдер
 Снаппер
 Снау
 Собел
 Совал
 Содемен
 Содоран
 Содем

Salter
 Sampayo
 Samuels
 Sun
 Sanger
 Sargent
 Szarka
 Sussman
 Sutherland
 Szatmári
 Satoh
 Sutphin
 Sutton
 Saphir
 Saffran
 Swyer
 Swann
 Swanson
 Swingle
 Severinghaus
 Segaloff
 Szegő
 Söderstöm
 Sayers
 Seiler
 Seckinger
 Seckel
 Secretan
 Sexton, D. L.
 Saxton, J. A.
 Sellers
 Selye
 Szenes
 Sensenbach
 Siglin
 Seed
 Silver
 Silber
 Silberberg
 Silva Moreno
 Silverstoni
 Simmer
 Simmons
 Simon
 Simonnet
 Simpson
 Szinai
 Sinden
 Skanse
 Scow
 Scott
 Slusher
 Smelser
 Smith
 Smyth
 Snyder
 Snapper
 Snow
 Sobel
 Sohval
 Sodeman
 Szodoray
 Solem

Соли
Соммерс
Сонди-Рат
Сорсби
Соскин
Сосмен
Соффер
Спаул
Спенс
Спенсер
Спер
Сугавара
Сулман
Сунделиус
Сусекар
Сат
Стади
Старки
Старлинг
Старр
Стейнгласс
Стенбёри
Стетсон
Стенстем
Стивенсон
Стирнс
Стифенс
Стодтмейстер
Стокард
Стратерс
Стронг
Стункард
Стургис
Стюарт
Съегист
Съёрдсма

Табер
Таддеа
Тайлер
Такаmine
Такер
Тако
Талиаферро
Талмейдж
Тальбо
Тандлер
Таннер
Таннхаузер
Тата
Таубенхаус
Таурог
Тауск
Твиди
Тегю
Тейер
Тейлор
Тейлум
Теймор
Тембертон
Тенни

Soley
Sommers
Szondy-Ráth
Sorsby
Soskin
Sosman
Soffer
Spaul
Spence
Spencer
Spear
Sugawara
Sulman
Sundelius
Szuszekár
Sat
Stadie
Starkey
Starling
Starr
Steinglass
Stanbury
Stetson
Stenstam
Stephenson
Stearns
Stephens
Stodtmeister
Stockard
Struthers
Strong
Stunkard
Sturgis
Stewart
Sjögist
Sjoerdsma

Г

Taber
Thaddea
Tayler
Takamine
Tucker
Takó
Taliaferro
Talmage
Talbot
Tandler
Tanner
Tannhauser
Tata
Taubenhaus
Taurog
Tauszk
Tweedy
Teague
Thayer
Taylor
Telium
Taymor
Temberton
Tenney

Тепперман
Тёрё
Тёрнблом
Тёрнер
Тессеро
Тетер
Техвер
Тибо
Тибо
Тиге
Тидьи
Тиль
Тинг
Типтон
Тирни
Тиррел
Тисловиц
Тицинкам
Тобиан
Тобин
Томбли
Томпкинс
Томпсон
Томсон
Топкинс
Торн
Торогуд
Трабукко
Траубридж
Трауготт
Траурог
Траут
Траутманн
Тренделенбург
Троттер
Трушковски
Трюхелла
Туймен
Тьер
Тюркишер

Уайнер
Уайт
Уайтлоу
Уалланс-Оуэн
Уаллас
Уаллис
Уалстерс
Уард
Уаррен
Уатерхауз
Уатерс
Уаткинс
Уатсон
Уик
Уилбёрн
Уилдер
Уилкинс
Уиллис
Уиллсон
Уилльямс

Tepperman
Törö
Törnblom
Turner
Tesseraux
Tether
Tehver
Teabeaut
Thibault
Thige
Tigyí
Teel
Thing
Tipton
Tierney
Tyrrel
Tyslowitz
Tüzüncam
Tobian
Tobin
Twombly
Tompkins
Thompson
Thomson
Topkins
Thorn
Thorogood
Trabucco
Trowbridge
Traugott
Traurog
Traut
Trautmann
Trendelenburg
Trotter
Truszkowski
Trehwella
Tuyman
Thiers
Tuerkischer

У

Winer
White
Whitelaw
Wallance-Owen
Wallace
Wallis
Walters
Ward
Warren
Waterhouse
Waters
Watkins
Watson
Wick
Wilburne
Wilder
Wilkins
Willins
Willson
Williams

Уилльямсон
Уилсон
Уинсауэр
Уиппл
Уисслер
Укко
Улеманн
Уленхут
Ундердаль
Уоллнер
Урра
Утила
Уэбстер
Уэйд
Уэлш
Уэст

Williamson
Wilson
Winsauer
Whipple
Wissler
Ucko
Uhlemann
Uhlenhuth
Underdahl
Wollner
Urre
Uotila
Webster
Wade
Walsh
West

Ф

Фагге
Фазекаш
Фазолд
Фалин
Фалконер
Фаллер
Фаллертон
Фаллович
Фальон
Фальта
Фан
Фарбер
Фарбрини
Фаредин
Фаркаш
Фаррант
Фаррел
Фарт
Фаулер
Феволд
Фейер
Фейл
Фейхтингер
Фекете
Феллингер
Феллнер
Фельдеш
Фёльди
Фендер
Фенн
Фергуссон
Ферин
Фермулен
Фернабах
Ферребн
Феррис
Фёрстер
Фехер
Филлипс
Фило
Фильд
Финис, де
Финкельштейн
Фирор

Fagge
Fazekas
Fasold
Falin
Falconer
Fuller
Fullerton
Fallowich
Fallon
Falta
Fan
Farber
Farbrini
Faredin
Farkas
Farrant
Farrel
Furth
Fowler
Fevold
Feuer
Veil
Feuchtinger
Fekete
Fellinger
Fellner
Földes
Földi
Fender
Fenn
Fergusson
Ferin
Vermulen
Fernbach
Ferrebee
Farris
Foerster
Fehér
Phillips
Filo
Field
Finis, de
Finkelstein
Firor

Фисхаут-
Зельдовиц
Фитц
Фишер
Фишлер
Фламм
Флаяни
Флекс
Флинн
Флорсхейм
Флуманн
Фоа
Фогт
Фогтлин
Фодден
Фодере
Фолин-Бу
Фолли
Фоллис
Фольк
Фонтс
Форбс
Форгач
Форд
Фортие
Форшем
Фосс
Фрайд
Франк
Франке
Франкс
Франц
Фрая
Фредериксон
Фрей
Фрейберг
Фрейеслебен
Фрейзер
Фрейн
Фрёлих
Френкел-
Конрат
Френсис
Фретхейм
Фридберг
Фридгуд
Фриденвальд
Фридрихсен
Фридман
Фримен
Фрицжеральд
Фроммель
Фултон
Функ
Фурт
Фухс

Хаббл
Хаберфельд
Хаггард
Хэггинс

Fiszhaut-Zeldovicz
Viets
Fischer
Fischler
Flamm
Flajani
Flaks
Flinn
Florsheim
Flumann
Foa
Vogt
Voegtlin
Fodden
Fodere
Folin-Wu
Folley
Follis
Volk
Fontes
Forbes
Forgach
Ford
Fortier
Forsham
Foss
Freud
Frank
Franke
Franks
Frantz
Fraja
Fredericson
Frey
Freyberg
Freiesleben
Fraser
Frame
Fröhlich

Fraenkel-Conrat
Francis
Fretheim
Freedberg
Friedgood
Friedenwald
Friedrichsen
Friedman
Freeman
Fritzgerald
Frommel
Fulton
Funk
Furth
Fuchs

X

Hubble
Haberfeld
Haggard
Huggins

Хагедорн-Йенсен
 Хадорн
 Хазенкливер
 Хайдар
 Хайду
 Хайн
 Хайнал
 Хайнс
 Хайнс
 Халбан
 Халл
 Хам
 Хамберд
 Хамбургер
 Хамман
 Хамольски
 Хампри
 Хан
 Ханд
 Хандлер
 Хандли
 Ханкиш
 Ханн
 Ханно
 Ханнон
 Хансон
 Ханссен
 Ханстрём
 Хантер
 Хар
 Харангозо Ороси
 Харват
 Харди
 Харкстал
 Харлер
 Харнах
 Харне
 Хартман
 Хартрофф
 Хас
 Хатчинсон
 Хауард
 Хаури
 Хаусбергер
 Хашимото
 Хаяно
 Хвал
 Хегглин
 Хедингер
 Хедрих
 Хедфилд
 Хейберг
 Хейдон
 Хейльмейер
 Хейманн
 Хеймекер
 Хейнбеккер
 Хейнеманн
 Хейнлеин
 Хейнс
 Хейнцель
 Хейтманчик
 Хекенсон

Hagedorn-Jensen
 Hadorn
 Hasenclever
 Haydar
 Hajdu
 Hayn
 Haynal
 Haines, S. F.
 Hines, E. A. jun.
 Halban
 Hall
 Ham
 Humberd
 Hamburger
 Hamman
 Hamolsky
 Humprey
 Hahn
 Hand
 Handler
 Hundley
 Hankis
 Hann
 Hanno
 Hannon
 Hanson
 Hanssen
 Hanström
 Hunter
 Hare
 Harangozó-Oroszy
 Charvat
 Hardy
 Hurxthahl
 Hurler
 Harnach
 Harne
 Hartman
 Hartroff
 Haas
 Hutchinson
 Howard
 Haury
 Hausberger
 Hashimoto
 Hayano
 Hval
 Hegglin
 Hedinger
 Hedrich
 Hadfield
 Heiberg
 Haydon
 Heilmeyer
 Heimann
 Haymaker
 Heinbecker
 Heinemann
 Heinlein
 Hanes
 Heinzl
 Hejtmancik
 Hakanson

Хеккель
 Хеллер
 Хельве
 Хемблен
 Хемилтон
 Хеммонд
 Хемфилл
 Хендерсон
 Хёниг
 Хенстелл
 Хеншен
 Хёпке
 Хер
 Хервей
 Хёрд
 Хернберг
 Херринг
 Херрис
 Херрисон
 Херрон
 Хертер
 Хертиг
 Хертог
 Хертиц
 Херцог
 Хёрши
 Хесс
 Хессер
 Хест
 Хетеньи, старший
 Хетеньи, младший
 Хетерингтон
 Хетцель
 Хёфер
 Хехт
 Хехтер
 Хёш
 Хиггинс
 Хидовитц
 Хилл
 Хильд
 Хильдебранд
 Хименез-Диаз
 Химсуорт
 Химунч
 Хинман
 Хирст
 Хири
 Хиришманн
 Хисоу
 Хоберманн
 Хогард
 Хогбен
 Хогленд
 Холл
 Холлан
 Холлер
 Холло
 Холмгрен
 Холтон
 Хольвег
 Хольцманн
 Хораньи

Hackel
 Heller
 Helve
 Hemblen
 Hamilton
 Hammond
 Hemphill
 Henderson
 Hoenig
 Henstell
 Henschen
 Hoepke
 Hare
 Harvey
 Heard
 Hernberg
 Herring
 Harris
 Harrison
 Harrop
 Herter
 Hertig
 Hertoghe
 Hertz
 Herzog
 Hershey
 Hess
 Hesser
 Haist
 Hetényi, senior
 Hetényi, junior
 Hetherington
 Hetzel
 Hofer
 Hecht
 Hechter
 Hoesch
 Higgins
 Hydovitz
 Hill
 Hild
 Hildebrand
 Jimenez-Diaz
 Himsworth
 Himwich
 Hinman
 Hirst
 Hirsch
 Hirschmann
 Hisaw
 Hobermann
 Haugaard
 Hogben
 Hoagland
 Holl
 Hollan
 Holler
 Holló
 Holmgren
 Holton
 Hohlweg
 Holzmann
 Horányi

Хорват
Хорвитц
Хорнек
Хорнер
Хорракс
Хоскинс
Хоут
Хофф
Хоффманн
Хоффманн-Кредер
Хохзингер
Хочкисс
Христиан
Хрубетц
Хукер
Хунер
Хуссей
Хустон
Хуффман
Хюитт
Хюрлер
Хюпер
Хюртле

Horváth
Horwitz
Horneck
Horner
Horrax
Hoskins
Chout
Hoff
Hoffmann
Hoffmann-Creder
Hochsinger
Hotchkiss
Christian
Hrubetz
Hooker
Huhner
Houssay
Houston
Huffman
Hewitt
Hurler
Hueper
Hürthle

Ц

Цандер
Цейзель
Цеквер
Цемке
Циммерманн
Цицине
Цоман
Цондек
Цоницер
Цюблин

Zander
Zeisel
Zeckwer
Zemke
Zimmermann
Zizine
Zohman
Zondek
Czoniczer
Züblin

Ч

Чарни
Челмерс
Чемберлейн
Чемберс
Чен
Чепаи
Чепмен
Чернаи
Черне
Черник
Чески
Честер
Чизмадия
Чиллаг
Чиоди
Чопп
Чу

Charny
Chalmers
Chamberlain
Chambers
Ch'en
Csépay
Chapman
Csernay
Tscherne
Chernick
Chesky
Chester
Csizmadia
Csillag
Chiodi
Tschopp
Chu

Ш

Шалют
Шамаун
Шандор
Шапер

Schalüt
Schamaun
Sándor
Schaper

Шари
Шарко
Шарпи-Шафер
Шаф
Шаффенбург
Шаффер
Шаш
Шванке
Шварц
Шварцман
Шварцхофф
Шей
Шеллинг
Шелтон
Шёнхеймер
Шеперд
Шер
Шербер
Шервуд
Шермен
Шерф
Шеффер
Шеффлер
Шибусава
Шиллинг
Шимкин
Шиттенхельм
Шиффер
Шихен
Шлегель
Шлезингер
Шмидт
Шнебергер
Шнейдер
Шнитцер
Шокер
Шольти
Шольц
Шомодьи
Шорр
Шош
Шпальдинг
Шпанг
Шпац
Шпигель
Шпрагю
Шпюлер
Шрадер
Шрейбер
Шрир
Штарк
Штарка
Штауб
Штаудингер
Штейн
Штейнах
Штейнке
Штеккер
Штернберг
Штеттен
Штёттер
Штокингер
Штрауб

Sáry
Charcot
Sharpey-Schafer
Schaaf
Schaffenburg
Shaffer
Sas
Schwanke
Schwartz
Schwartzman
Schwarzhoff
Shay
Shelling
Shelton
Schoenheimer
Shepherd
Scheer
Sherber
Sherwood
Sherman
Scherf
Scheffer
Scheffler
Shibusawa
Schilling
Shimkin
Shittenhelm
Schiffer
Scheehan
Schlegel
Schlesinger
Schmidt
Schneeberger
Schneider
Schnitzer
Schockaert
Solti
Scholz
Somogyi
Shorr
Sós
Spalding
Spang
Spatz
Spiegel
Sprague
Spühler
Schrader
Schreiber
Schrire
Stark
Stárka
Staub
Staudinger
Stein
Steinach
Steinke
Stekker
Sternberg
Stetten
Stötter
Stockinger
Straub

Штраусс
Штратц
Штрум
Шулер
Шульхофф
Шюбел
Шюллер
Шюмеги
Шюпфбах
Шюрманн

Strauss
Stratz
Strum
Schuler
Schulhoff
Schübel
Schüller
Sümegi
Schüpfbach
Schürmann

Э

Эванс
Эверс
Эгертер
Эди
Эйзенберг
Эйзенхардт
Эйзенштейн
Эйк-Несс
Эйхлер
Эйхорст
Экстон
Элерт
Элизальде
Эллен
Эллис
Эллисон
Эллсворт
Элсон
Эльмадян
Эльрик
Эльстед
Эмери
Эмерсон
Эмлет
Эмменс
Энгель

Evans
Everse
Aegerter
Eadie
Eisenberg
Eisenhardt
Eisenstein
Eik-Ness
Eichler
Eichhorst
Exton
Elert
Elizalde
Allen
Ellis
Ellison
Ellsworth
Elson
Elmadjian
Elrick
Elstad
Emery
Emerson
Emlet
Emmens
Engel

Энгельхарт
Энгл
Энгстром
Энгфельдт
Эндрёци
Эндрюз
Эрд
Эрдейи
Эрдхейм
Эрманн
Эрнстен
Эрспамер
Эскамилла
Эскомел
Эссекс
Эссен
Эствуд
Эткинсон
Этуэлл
Эффкеманн
Эчли
Эшби

Engelhart
Engle
Engstrom
Engfeldt
Endröczy
Andrews
Aird
Erdélyi
Erdheim
Ehrmann
Ernstene
Erspamer
Escamilla
Escomel
Essex
Essen
Astwood
Atkinson
Atwell
Effkemann
Atschley
Ashby

Ю

Юз
Юинг
Юлес
Юм
Юменс
Юнгк
Юнкманн

Hughes
Ewing
Jules
Hume
Youmans
Jungck
Junkmann

R

Янг
Янг
Янгхезбенд
Яффе

Young, D. M.
Young, F. G.
Younghusband
Jaffe

аборт
Абра
ф
абсцес
авита
автоа
автои
агене
аддис

—
—
—
—
—
—
—

Addis
адено
—, п
адено
адено
—, з
адено
—, к
—, с
—, т
—, л

адено
адено
адипо

—
—
—

adipo
адиу
—, с
адрен
—, л
—, д
—, с
—, л
—, с

адрен
адрен
адрен
азоос

ПРЕДМЕТНЫЙ УКАЗАТЕЛЬ

А

аборт 811

Абрамовича способ определения мелано-
фора 232

абсцессы шеи 498

авитаминозы 58

автоагрессия 491

автоиммунизация 40

агенез яичек 838

аддисонова болезнь 666

— —, гипофизарная форма 374, 379

— —, кризис 678

— —, патогенез 667

— —, функциональные пробы 674

— —, этиология 667

— пигментация 88, 669

Addison sine pigmentatione 670

аденогипофиз, гипофункция 348

—, гиперфункция 382

аденозиндифосфат 600

аденокарциномы щитовидной железы 496

—, эмбриональные 842

аденомы, базофильные 404

—, инвазивные 495

— околощитовидных желез 498, 557

—, токсические 513

— щитовидной железы 494

аденомы, эозинофильные 423

аденомиазы 796

адипозо-генитальная дистрофия 79, 327

— —, дифференциальная диагностика
332

— —, этиопатогенез 328

adipositas dolorosa 81, 342, 345

адиуретин 232, 317

—, определение 233

адреналин 662

—, гиперпродукция 706

—, действие на ЭКГ 131

—, определение 219

—, роль в гликогенолизе 150, 611

—, синтез 662

адреналэктомия 658

адренолитические средства 664

адренохром 219

азооспермия 264

азотистое равновесие 177

acanthosis nigricans 683

акромегалия 387, 516

—, дифференциальная диагностика 400

—, инактивная 401

—, эпизоды 400

акромегалоидная конституция 401

АКТГ 315

— активность 311

—, биологическое определение 208, 209

—, действие на кору надпочечников 208

—, усиленная продукция 402, 403, 409,
417

Альберс—Шёнберга болезнь 581

Албрайта болезнь 339, 366, 580

алиментарная гликозурия 172

— ожирение 77

алкалоз 555

аллергические заболевания 57

альбумин 175

альбуминурия 179

альвеолярные аденокарциномы 494

альгоменоррея 786

альдостерон 208, 649, 650

альдостеронизм, первичный 703

аменоррея 405, 773

—, вторичные 776

—, — афункциональные 776

—, — гиперфункциональные 779

—, — гипофункциональные 776

—, — церебропитуитарные 782

—, первичные 773

—, — гиперфункциональные 775

—, — гипофункциональные 774

—, — постовариальные 775

—, физиологические 783

аммиак 177

амилоидные тела 265

аминоспермия 268

анамнез 45, 52, 62, 64

«ангина вазомоторного центра» 54

андрогены 817

—, действие на организм 820

—, — обмен веществ 825

—, роль печени в обмене 819

андростерон 202, 821

аневризмы 423, 425, 523

анемия 478, 480
 анизооспермия 267
 ановуляторный цикл 788
 аносмия 303
 anterior pituitary-like hormon 189
 «антропоидное лицо» 90
 антропометр Брейтмана 69
 — Мартина 69
 антропометрия 66, 69
 —, основные правила 69
 аргентафинные клетки 24, 25, 604
 аритмия, абсолютная 508
 арренобластома 413, 769
 астения, нейроциркуляторная 517
 atrophia glandularis 113
 аускультация 100
 ахондроплазия 367
 ацетилхолин 27, 593
 ацидоз 626
 Ашар—Тьера синдром 420
 Ашгейм—Цондека реакция 189, 193

Б

Бабинский—Фрёлиха болезнь 364
 базальная зона влагалищного эпителия 197
 — температура 104
 Базедова болезнь 502
 — —, «классическая форма» 504
 базофилизм 401
 —, гипофизарный 403
 —, предпубертатный 413
 базофильные, аденомы 423
 — гиперфункция 401, 403, 415
 — клетки 401
 — эпизоды 401
 Бараккер—Симонса болезнь 344
 белковый обмен 175
 бензодиоксановая проба 664, 709
 Бенс—Джонса белковое тело 560
 беременность, содержание эстрогенов 200
 —, токсикозы 811
 биологическая единица 186
 — пробы 186
 биопсия 270
 — щитовидной железы 278
 — яичка 275
 bonu age 70
 Брауна симптом 505
 Брейтмана антропометр 69
 Брока формула 76
 бронзовая болезнь 666

В

«вагусная» ЭКГ 126
 вазопрессин 232, 316
 —, определение 233
 вегетативная амфотония 283
 венография 223

вентрикулография 123
 Вернера синдром 365
 вилочковая железа 589
 — —, атрофия 592
 — —, гиперплазия 592
 — —, гормон 590
 — —, удаление 589
 вильдегостерон 650
 вирилизация 769
 вирилизм 405
 —, надпочечниковый 694
 витамины 47
 — В₁, влияние на уровень сахара крови 161
 — —, чувствительность 164, 612
 — D 543
 — —, гипервитаминоз 582
 витилиго 88
 влагалищный мазок 197
 — эпителий 197, 735
 водный обмен 309
 волосы 55, 85, 86, 90

Г

галактемия 625
 галактозурия 624
 галакторрея 94
 Галла болезнь 472
 Галли-Майнини, реакция 193
 ганглионейромы 712
 гаметокинетический гормон 188
 гаргойлизм 367, 489
 гексоэфосфат 149
 гексокиназа 600
 гемангиоэпителиомы 497
 гематоспермия 264
 гемохроматоз 623
 генетический пол 262
 генитальная гипоплазия 330
 гены 262
 герминальная аплазия 278
 геродерма 90
 гетеросексуализм 766
 гиалуронидаза 32, 269, 323
 гиалуроновая кислота 323, 518
 гигантизм, акромегалический 401
 —, гипогонадальный 387
 —, гипофизарный 382
 —, примордиальный 387
 —, проходящий 387
 —, частичный 386
 гидрокортикостерон 651
 5-гидрокситриптами 24
 α-гидроксистерон 732
 гидроцефалия 90, 423, 488
 —, внутренняя 427
 гинадризм 403
 гинекомастия 94, 849
 гипадрения 666
 —, гипофизарная 357, 374, 379, 680
 гиперадrenalизм 705

- гипервентиляционная тетания 555
- гипергликемия 151, 152, 313, 599
- гипергликемическая гликозурия 172, 624
 - сахарная кривая 158
 - гликогенолитический фактор 603
- гиперинсулинизм 631
 - , дифференциальная диагностика 633
 - , функциональный 634
- гиперкалиемия 140
- гиперкальциемия 144, 560
- гиперкортикализм 686
 - взрослых 694, 702
 - , зародышевый 689
 - , определение по Кантарову 141
- гиперметаболизм 517
- гипернатриемия 141, 313
- гиперостоз, фронтальный 416
- гиперпаратиреоз 556
 - , вторичный 562
 - , дифференциальная диагностика 575, 577
 - , острый 562
 - , первичный 556
 - , почечная форма 559
 - , уровень кальция 144, 560
 - , — фосфора 145, 560
- гиперпрогестеронизм 777, 781
- гипертиреоз 501
 - , выделение йода 146
 - , гипоталамический 515
 - , гипофизарный 516
 - , дифференциальная диагностика 515
 - , лекарственный 512
 - , отличие от болезни Симмондса 380
 - , стертые формы 512
 - , «эпидемия» 503
- «гипертиреотическая» ЭКГ 128
- гипертиреотропизм 473
- гиперфосфатемия 554
- гиперфункция 36
- гиперхлоремия 141, 313
- гиперхолестеринемия 183, 472, 477, 488
- гиперэстринизм 779
- гипогликемическая сахарная кривая 158
- гипогликемия 153
 - , действие на ЭКГ 132
 - , приступы 631
 - , спонтанная 634
- гипогонадизм 764
 - , дифференциальная диагностика 764
 - до полового созревания 348
 - — — —, дифференциальная диагностика 351
 - — — — у девочек 354
 - — — — у мальчиков 349
 - после полового созревания у женщин 357
 - — — — у мужчин 356
- гипоинсулинизм 606
- гипокалиемия 141
- гипокальциемия 144, 553
 - , действие на ЭКГ 131
- гипокортикализм 666
- гипокортикализм, дифференциальная диагностика 680
- гипонатриемия 140
 - , дифференциальная диагностика 684
- гипопаратиреоз 544
 - , диагноз 550
 - , дифференциальная диагностика 552
 - , идиопатический 545
 - , уровень кальция крови 144
- гипоовариальное ожирение 80
- гипопротеинемия 178
- гипосмия 303
- гипоспадия 96
- гипоталамоциты 310
- гипоталамический гипофизеотропный фактор 311
 - ожирение 77, 81, 313, 341
 - —, формы 342
 - преждевременное половое созревание 334
 - — — —, патомеханизм 335
- гипоталамус, действие на жировой обмен 77
 - , ферментативная активность 312
 - , функция 309
- гипотиреоз 472
 - , анемия 478
 - , дифференциальная диагностика 479
 - , половая функция 476
- гипотиреотическое ожирение 80, 475
- гипофиз 314
 - , воздействие витамина В₁ 322
 - , заболевания 323
 - , —, этиопатогенез 323
 - , действие гормонов 314
 - , задняя доля 314
 - , передняя доля 314
 - , способы воздействия 318
 - , средняя доля 314
- гипофизарная кахексия 369, 376
 - ожирение 77, 78
 - сахарный диабет 160, 616
- гипофосфатемия 146, 553, 560
- гипофункция 36
- гипохлоремия 140
- гипохолестеринемия 184
- гипоэстринизм 777
- girdle-obesity 79, 95, 406
- гирсутизм 85, 406, 417, 695
- гистамин 708
- гистеросальпингография 290
- глаз 297
- глаукома 420
- гликоген 150
 - , образование 604
 - , роль в патогенезе сахарного диабета 605
 - , синтез 600, 603
- гликогенный резерв 152
- гликогенолиз 150
- гликозурия 171
- гликонеогенез 150
- гликостатическое действие 152

гликурез 170
 глиомы 423, 450
 глобулины 175
 глюкагон 597
 —, определение 235, 598
 глюкоза 149, 150, 598
 глюкозо-1-фосфат 600
 глюкозо-6-фосфат 600
 глюкозурия, алиментарная 625
 —, гипергликемическая 172, 624
 —, почечная 625
 глюкокортикоиды 208
 —, определение 214, 651
 —, передозировка 660
 —, понижение секреции 675
 глюкурез 625
 головная боль 52
 голодание 58
 гонадальный агенез 759
 — дистрофия 79
 гонадотропный гормон 188, 728
 — —, гипогонадотропизм 774
 — —, секреция 729
 — —, увеличение содержания 336
 горб 94
 гормон 25
 —, определение по Селье 25
 — роста 229
 —, связь с витаминами и ферментами 318
 —, судьба в организме 33
 гормоно-метаболическое действие 31
 гранулезная клетка, опухоли 766
 Граафовы фолликулы 195
 — —, разрыв 788
 Грефе, симптом 505
 грудные железы 94
 — клетка 94

Д

Дебре—Фибрингера синдром 691
 дегидроаскорбиновая кислота 610
 дегидрокортикостерон 651
 дезоксикортикостерон 649
 —, передозировка 660
 Дел Кастийо синдром 278
 Дейлримпля, симптом 91, 505
 дейодаза 458
 Деркума болезнь 81, 342, 345
 дефеминизация 769
 деятельность эндокринных желез 29
 — — —, нервная регуляция 29
 — — —, гормональная регуляция 30
 Джиффорда симптом 506
 Джофроя симптом 505
 «диабет бородатых женщин» 420
 diabète gras 160, 615
 — maigre 160, 615
 диабетическая кома 626
 — —, диагноз 628
 — —, дифференциальный диагноз 629
 — псевдотабес 620
 — сахарная кривая 158

диабетогенный гормон 316, 661
 — фактор 600
 дибенамин 709
 дигидроксифенилаланин (ДОПА) 662
 дигидротахистерол 543
 дигитонин 217
 диета Альта 225
 диодтирозин 453
 дисгерминома 772
 дисменоррея 786
 диурез 309
 диффузный остеопороз 112
 дизэнцефальное преждевременное половое
 созревание 338
 диэтилстильбестрол 733
 ДОКА 613, 673
 дыхательный коэффициент 157, 598

Е

евглобулин 175
 евнухизм 762, 833, 837
 —, дифференциальная диагностика 840
 внухоидизм 348, 762
 е —, дифференциальная диагностика 840

З

заживление ран 300
 заразные болезни 38
 зародышево-клеточная бластома 772
 зоб 93, 506
 —, гранулематозный 492
 —, диффузный, паренхиматозный 482
 —, — токсический 502
 —, коллоидный 457, 481, 492
 —, нормофункциональный 492
 —, образование 465
 — основания языка 499
 —, паренхиматозный, узловатый 484
 — при голодании 457
 — Риделя 490
 —, солитарный гиперфункционирующий
 513
 — Хашимото 491
 зобная смерть 593

Ж

жажда 53
 желтое тело 781
 — —, гормон 200
 — —, киста 788
 жирные кислоты 182
 жировой обмен 78, 180, 342
 жиры, сгорание 598

И

идиопатическое преждевременное половое
 созревание 339
 идиотия Ленгдо—Дауна 362

изоандростерон 818
 изомераза 600
 изосексуализм 765
 изменение личности 313
 — — как гипоталамический симптом 340
 индол 24
 инсулин 150, 181, 597
 —, антагонисты 610
 —, антитела 609
 —, биологическое определение 235
 —, действие на ЭКГ 132
 —, механизм действия 599
 —, резистентность 162, 609
 —, структура 597
 —, функция 598
 —, чувствительность 161, 169, 617
 —, эффект 163
 инсулиназа 597
 инсулярный аппарат 152, 153
 интермедин 88, 231, 316
 интерстициальные клетки стимулирующий гормон (ИКСТГ) 188, 315
 interval bleeding 275
 интраселлярные опухоли 118, 422, 423
 инфантилизм, гипофизарный 358, 360
 — Лорен—Леви 358
 —, панкреатогенный 366
 —, психический 360
 инфраселлярные опухоли 119, 426
 ионы 32
 исхудание 55, 76

И

Йеллинека симптом 506
 йод 146, 482, 509
 —, недостаток 481
 —, обмен в организме 457
 —, радиоактивный 148, 453, 467
 —, содержание в плазме 147
 —, судьба в организме 459
 йодный базедовизм 512
 йодопротеины 147, 226
 —, определение содержания 469, 509

К

Кавадиаса структура неvroгормональной системы 34
 калий 139
 кальций 143, 539, 543, 547
 Кантарова метод определения гиперкортикализма 141
 каплунная единица тестостерона 202
 карликовый рост, гипофизарный 355, 357
 — —, классификация 360
 — — Пальтауфа 358
 — —, различные формы 362
 карпо-педальный спазм 548
 кастрация 774, 836
 —, действие на организм 837

катаракта 549
 —, врожденная 91
 катехоламины 706
 —, содержание в моче 710
 кахексия 376, 377
 cachexia strumipriva 80
 Кашида, симптом 547
 кетогенный гормон 316
 кетоз 626
 кетоновые тела 627
 17-кетостероиды андрогенного действия 655
 —, биологические и химические способы определения 211
 —, выделение, пониженное 331, 359, 373, 379, 385, 399, 472, 478, 488, 511, 677
 —, —, усиленное 405, 409, 420, 701
 —, нейтральные 208, 648
 —, передозировка 661
 —, хроматографирование 218
 клетки Лейдига 202, 277
 климакс у мужчин 839
 климактерический период 62, 789
 Клинефелтера методика 189
 — псевдосиндром 838
 — синдром 837
 Клиппел—Фейла синдром 762
 Клод Бернара опыт 607
 кожа 55, 85, 87
 —, атрофические полосы 406
 кокарбоксилаза 600
 cold pressor test 709
 коллективное чувство 60
 коллоидные аденомы 494
 колориметрический способ определения эстрогенов 198
 компенсаторная полиурия 327
 конечности 96, 97
 Конна синдром 703
 конституциональные типы 68
 корнификационная зона влагалищного эпителия 197
 кортикогенитальное ожирение 80
 — синдром 411
 — —, дифференциальная диагностика 704
 — —, женский 694
 — —, форма «N» 412
 — —, — «S» 412
 corticotropin-releasing factor 311
 кортикостероиды 613
 —, определение в крови и моче 210
 —, хроматографирование 215
 кортикостерон 651
 костный скелет 107
 Кохера картина крови 511
 —, симптом 505
 краниофарингиомы 423, 425
 кретинизм 364, 472, 485
 —, «нервный» 488
 —, спорадический 470, 485
 —, стертые формы 489
 —, эндемический 485

креатинин, клиренс 177, 228
 креатинурия 179
 крипторхизм 95, 99, 350, 842
 кровотворение 252
 ксантоматозные узлы 619, 623
 Xenopus laevis 193
 Kummerspeck 77
 cutis laxa 90
 Кутлера проба 142
 Кушинга болезнь 403
 — —, дифференциальная диагностика 411
 — —, синдром 411, 686
 — —, формы 413
 Кушингоидная конституция 413

Л

лактогенез 194
 лактозурия 624
 lanugo 86
 ларингоспазм 548
 латентный диабет 152
 Лауренс—Мун—Бидля синдром 333
 — — — —, этиопатогенез 333
 Лейдига клетки 277
 лейкодерма 88
 лейкопоз 254
 — —, гормональная регуляция 255
 leontiasis ossea 401
 либидо 61
 лимфатико-гипопластический диатез 594
 лимфогранулематоз 498
 лимфокриния 24
 липоанаболизм 181
 липогенез 599
 липодистрофия 77, 81, 342
 — —, инсулиновая 345
 — —, прогрессирующая 344
 липоиды 181
 липоитрин 181
 липокаик 181, 600
 липокатаболизм 181
 липоматозы 342
 — —, диффузные, генерализованные 346
 липопротейны 182
 липотропные вещества 181
 липохондродистрофия 367
 липорадка, центральная 102
 Лорен—Леви, инфантилизм 358
 low-voltage 128
 Лузера узлы 575, 578
 лютеинизирующий гормон 188, 192, 315
 — —, эффект крови 192
 лютеома 772
 лютеотропный гормон 194, 315
 — — действие 194

М

макрозооспермия 267
 Марфана синдром 401

876

Мёбиуса симптом 505, 519
 международная единица 186
 межуточная зона влагалищного эпителия 197
 меланин 662
 меланоз 682
 — Рия 682
 меланофор 231
 — — стимулирующий гормон 316
 мелитурия 624
 менингиомы 423, 425
 менструация 60, 272, 749
 — —, болезненная 786
 — —, дисфункциональная 784
 — —, кровь 752
 — —, объективные признаки 789
 — —, секреция эстрина и ФСГ 204
 — —, физиология 749
 — —, цикл 206
 — —, —, ановуляторный 788
 — —, —, гормональное расстройство 206, 697, 773
 — —, —, изменения эндометрия 750
 — —, —, пролиферативная стадия 751
 — —, —, секреторная стадия 751
 метаболическая недостаточность 480
 метакентрин 188
 метеоризм 346
 мехолил 708
 миастения, тяжелая 592
 микрозооспермия 267
 микромелия 470
 микседема взрослых 472
 — —, врожденная 470
 — —, гипофизарная 357, 373, 378, 479
 — —, неполные формы 479
 — —, тиреогенная 378
 — —, ювенильные формы 489
 микседематозная ЭКГ 126
 — — психоз 286, 477
 Мильтмана синдром 575
 минералокортикоиды 405, 649
 — —, действие на электролитов 140
 мобилизация жиров 181
 mola hydatidiformis 815
 молибден 211
 «молоко ведьмы» 94
 молочные зубы 59, 76, 92
 монголоидный идиотизм 362, 472, 489
 монойодтирозин 454
 моносахариды 149
 Морганьи, синдром 412
 мочевая кислота 177
 множественная миелома 581
 Мюллеровская трубка, производные 735

Н

надпочечники, заболевания 665
 — —, корковый слой 612
 — —, —, гормоны, собственные 648
 — —, —, изоляция 655

надпочечники, корковый слой, действие
АКТГ на функцию 657

—, — —, иннервация 657

—, — —, физиология 647

—, мозговой слой 218, 662

—, — —, удаление 665

—, — —, физиология 662

нанизм, гипофизарный 364, 761

—, неэндокринный 367

—, овариальный 366

—, паратиреогенный 365

—, примордиальный 362

—, псевдопримордиальный 362

—, тестогенный 366

—, тиреогенный 365

—, церебральной 362

nanosomia pituitaria 357

нарушение сна 54

наследственность 39

—, роль при врожденной микседеме 470

—, — — кретинизме 485

натрий 139

неврастения 683

неврогипофиз 421

—, гиперфункция 421

неврогормональная система 27

— —, структура 34

— —, церебробландулярная 34

— —, церебропитuitarная 34

неврокриния 24

неврометаболическая система 27

недостаточность коры надпочечников, опре-
деление по Кутлеру 142

— — —, — по Робинсону 142

«независимость» эндокринной системы 30

нейробластомы 712

нейрофиброматоз 339, 581

нейтральные жиры 182

некрозин 752

некрозооспермия 267

неостигмин 593

нервная анорексия 375

— система 29

нервно-мышечная возбудимость 143, 546

несахарный диабет 422

— —, функциональные пробы 326

несовершенное костеобразование 367, 580

нефрит, хронический 554

нистагм 91

норадреналин 662

—, действие на ЭКГ 131

—, определение 219

норадренохром 219

нормогликемическая гликозурия 172

— сахарная кривая 158

О

облысение 90

овуляция 787

—, болезненная 787

—, отсутствие 789

овомаскулинома 771

ожирение 54, 76, 77, 417

—, алиментарное 77

—, гипоовариальное 80

—, гипоталамическое 77, 81, 313, 341, 342

—, гипотиреотическое 80, 475

—, гипофизарное 77, 78

—, кортикогенитальное 80

— Лауренс—Мун—Бидля 79

окислительные процессы 462

околощитовидные железы 538

— —, аденомы 557

— —, гиперплазия 557

— —, гормон, влияющий на обмен каль-
ция и фосфора 540

— —, заболевания 544

— —, удаление 538

окостенение 67

—, нарушение 73

—, определение возраста 70, 72, 74

окружность черепа 70

оксалаты, отравление 554

оксигипергликемическая сахарная кривая
158

11-оксистероиды 652

—, выделение, повышенное 339, 405, 409,
700

—, — пониженное 373, 478, 676

окситоцин 232, 317

—, биологическое определение 233

олигозооспермия 264

олигоспермия 264

олигурия 232, 421

оплодотворение 60

опухоли 39, 57, 118

ороговевающая зона влагалищного эпителия
197

ортостатическая гипотония 672

осмотр 65, 66, 89, 93, 94, 95, 96

основной обмен, определение 223, 467

— — при гипертиреозах 225, 510

— — — гипотиреозах 225, 477

остаточный азот 175

остеодистрофия, кистозная 556

остеонефропатия 562, 578

остеомаляция 553, 574

остеопороз 109, 112, 368, 579, 701

остеохондродистрофия, деформирующая
367

островковый аппарат, аденомы 631

— —, заболевания 605

— —, опухоли 632

отеки 346

— верхнего века 506

П

пальпация 98

Пальтауфа тип карликового роста 358

пангипопитуитаризм 358

панкреатогенное ожирение 80

панкреатогенный сахарный диабет 160,
616

панкреатотропный гормон 316
 парабазальная зона влагалищного эпите-
 лия 197
 парадиабетические состояния 616
 параселлярные опухоли 119, 426
 паратгормон 539
 —, гиперпродукция 557
 —, передозировка 583
 паратиреоидный гормон 234
 паркинсонизм 517
 Пархона болезнь 421
 Педжета болезнь 401, 581
 пентозурия 625
 перитиреоидит 490
 перкуссия 100
 пероксидаза 458
 персистирующее желтое тело 781
 — фолликулы 779
 пигментация 88, 92, 669
 —, расстройство 682
 пинеаломы 450
 пиорея 92
 пиоспермия 264
 пировиноградная кислота 600
 питуитрин 296
 питуициты 232
 пиелография 123
 плазматеста Феллингера 468
 плацента 811
 —, образование 745
 —, протеогормон 809
 плешивость 476
 Плюммера болезнь 513
 пневмоперитонеум 291
 поваренная соль 140, 673
 поведение больного 89
 поджелудочная железа, α -клетки 602
 пойкилозоспермия 267
 полидактилия 96
 полидипсия 618
 —, первичная 327
 полиневрит 619
 полиостотическая фиброзная дисплазия
 339
 полиурия 618
 половые гормоны у женщин 729
 — — — мужчин 818
 — жизнь 56
 — развитие 60, 62
 полуадаптированный кретин 487
 полукретин 487
 Портер—Силбера реакция 654
 почечный ацидоз 574
 — диабет 171
 — порог кальция 143
 — — поваренной соли 140
 — — сахара 171
 — — фосфора 145
 прегнандиол 200, 201, 742
 pregnant mare serum gonadotropin 189
 прегненолон 818
 предменструальное напряжение 790
 предстательная железа 820

предыдущие заболевания 57
 преждевременное половое созревание 334,
 767
 — — —, адренокортикальное, у девочек
 691
 — — —, —, у мальчиков 693
 — — —, гипоталамическое 334
 — — —, диэнцефальное 334
 — — —, идиопатическое 339
 пресакральная инфуляция 105, 123
 преселлярные опухоли 119, 426
 прессорамины 663
 привкус 92
 прогерия 376
 прогестерон 200, 741, 808
 —, действие на гипофиз 745
 —, — — матку 743
 —, — — невроэндокринную систему 744
 —, — — обмен веществ 745
 —, — — образование плаценты 745
 —, — — организм 743
 —, — — яичники 745
 —, передозировка 749
 —, содержание в моче у женщин 201
 —, химический состав 742
 пролактин 194, 315
 пролан А 314
 — В 315
 пропорции тела 70
 прорезывание зубов 76, 92
 простое ожирение 72
 протеины плазмы 175
 псевдогермафродитизм 689
 псевдогипопаратиреоз 144, 366, 551, 554
 псевдоглобулин 175
 псевдоэкзофтальм 505
 психика 56
 —, изменение при эндокринных заболева-
 ниях 286
 психические факторы 38
 пузырьный занос 812
 pulsus sonans 507
 purpura fulminans 684

Р

Rana pipiens 193
 расстояние растяжения 70
 рахит 368, 553
 —, почечный 563
 реактивность периферии 33
 ревматический кардит 516
 регитин 709
 Реклингхаузена болезнь 556
 рентгенодиагностика 104
 — костного скелета 106
 —, основные способы 123
 — турецкого седла 115
 — черепа 108
 ретроселлярные опухоли 119, 426
 Риделя зоб 490

Риля меланоз 682
 risus sardonicus 548
 Робинсона проба 142
 родимые пятна 88
 родничок 59, 67
 —, окостенения 76
 Розенбаха синдром 506
 рост 59, 74, 461
 Ротмунда синдром 365
 Рохлина знак 74
 rubeosis diabetica 623
 «руки акушера» 97

С

сС-гормон 210, 651
 «сахар крови, регуляция уровня 151
 — —, — —, кривые 154
 — —, — —, артериальная 155
 — —, — —, венозная 155
 — —, — —, гипергликемическая 158
 — —, — —, гипогликемическая 158
 — —, — —, низкие 169
 — —, — —, различные типы 158
 — мочи 620
 сахарный диабет 152, 160, 516, 606
 — —, аллоксановый 610
 — —, гипофизарный 611
 — —, клиника 618
 — —, латентный 152
 — —, нагрузка 156
 — —, метагипофизарный 611
 — —, панкреатогенный 160, 616
 — —, патогенез 607
 — —, роль глюкагона 604
 — —, — питания 608
 — —, стероидный 613, 702
 — —, формы 615
 — —, этиология 607
 секреция 23
 секрет 23
 сексуальный центр гипофиза 312
 Селье, дефиниция гормона 25
 семейный анамнез 62
 семенная жидкость 263
 — —, исследование, микроскопическое 264
 — —, — —, химическое 268
 — нить 265
 семинома 772
 серотонин 25
 сертолиевые клетки 202
 серый бугорок 312
 Seabright Bantam синдром 33, 144, 551, 684
 Симмондса болезнь 357, 369
 — —, дифференциальная диагностика 376, 380, 381
 — —, неполные формы 375
 Симонса болезнь 81, 342
 синдактилия 96
 синдром зрительного перекреста 426
 систолический шум 100, 507

слоновость 340
 соматотропный гормон 229, 315, 611
 — —, биологическое определение 229, 387
 социальный анамнез 64
 сперма 263
 сперматозоиды 263
 —, патологические формы 266
 спру 553, 684
 status thymico-lymphaticus 593
 стеаторрея 553
 стеатофигия 85, 342
 стерильность 276, 788
 стероиды 647
 —, лютеоидные 657
 — сексуального действия 208
 — — —, андрогены 648
 — — —, женские 648
 —, фолликулоидные 657
 стильбестрол 733
 struma basedowifcata 512
 — lignosa 98, 490
 — postbrachialis 496
 струмигенные препараты 457
 струмиты 500
 Сульковича проба 234
 супраселлярные опухоли 119, 426

Т

target organ 33
 тахикардия 507
 ТЕАБ 709
 тека-клетка, опухоли 780
 температура 101
 тепловой обмен 324
 теплопродукция 101
 теплорегуляция 101, 102, 309, 461
 тератозооспермия 266
 тератома 450, 842
 Тёрнера синдром 759
 — —, дифференциальная диагностика 761
 — — у мужчин 837
 тертотирин А 460
 — В 460
 тестикулярный дисгенез 278
 — феминизация 839
 тестомер 69
 тестостерон 202, 267, 821
 —, биосинтез 818
 —, действие на аденогипофиз 823
 —, — — половые органы 822
 —, — — нервную систему 822
 —, — — щитовидную железу 824
 —, каплунная единица 202
 —, передозировка 828
 —, развитие опухолей 822
 тетания 539, 545
 — беременности 554
 —, выраженная 548
 —, гипервентилляционная 555
 —, гипокальциемическая 552

тетания, нормокальциемическая 555
 —, паратиреопривная 545
 —, приступ 549
 —, скрытая 546
 тилакентрин 188
 тиомочевина 495
 тимокресцин 590
 тимонуклеиновая кислота 591
 тиюрацил 453
 тиреоглобулин 543
 тиреогормональная система 469, 502
 тиреоидит, вторичный, хронический 491
 —, гигантоклеточный 492
 —, лимфоидный 491
 —, острый 500
 —, хронический 498
 —, —, фиброзный 490
 тиреотоксикоз 501
 тиреотоксический кризис 514
 тиреотропный гормон 220, 315, 502, 511, 518
 — —, биологические методы определения 221
 — —, международная единица 223
 тирозин 662
 тироксин 181
 —, биосинтез 452
 —, передозировка 463
 —, радиоактивный 458
 —, роль ■ гликогенолизе 150
 токсемия 811
 токсические повреждения 38
 токсикозы беременности 194, 811
 толерантность к углеводам 158
 Торна проба 213, 214, 380, 676
 точки окостенения 67, 72, 73
 травмы 38, 58
 трийодтиронин 181
 —, радиоактивный 469
 трийодтироуксусная кислота 454
 Троель—Жуне, синдром 516
 Труссо, симптом 547
 TN-releasing factor 312
 турецкое седло 105, 371, 394, 487
 — —, дифференциальная диагностика опухолей 422
 — —, опухоли 118, 422
 — —, рентгенодиагностика 115
 — —, формы 117

У

Уатерхауз—Фридрихсена синдром 684
 — — —, этиология 685
 углеводный обмен 149
 — —, роль адреналина 602
 — —, — гликогенного резерва 152
 — —, — удаления гипофиза 602
 Уилдера симптом 506
 уретротубограмм 291
 условные рефлексы 296
 утилизация глюкозы 157

Ф

Фагге, болезнь 470
 Фанкони, синдром 563, 575
 фарингеомы 423
 Феволда способ 192
 феминизирующая мезенхима 780
 феохромоцитомы 705
 —, дифференциальная диагностика 711
 —, специальная диагностика 708
 фибриноген 175
 физическое развитие 59
 фион система 229
 флоридзин 610
 фолликулостимулирующий гормон 188, 189, 314, 838
 — —, содержание 191, 203
 — —, — при акромегалии 398
 — —, — — предпубертатном гипогонадизме 351
 фолликулярный гормон 195
 формальдегидогены 654
 фосфатаза 600
 фосфаты, индекс выделения 561
 фосфоглюкомутаза 600
 фосфолипиды 182
 фосфор 145, 539, 547
 —, клиренс 561
 —, степень резорпции 561
 фосфорилирование 149
 Фрелиховский тип ожирения 77, 329
 Фридриция, формула 130
 фруктоза 149
 фруктозо-6-фосфат 600
 фруктозурия 624

Х

Хаммам—Хиршмана эффект 157
 Ханд—Шюллер—Христиана болезнь 364, 523
 Хатчинсон—Джилфорда синдром 365
 Хашимото, зоб 491
 Хвостека симптом 546
 height age 70
 Хемилтон—Шварца проба 234, 561
 Хертог—Леви, синдром 87
 «химический нейрон» 28
 Химсворта проба 161, 162
 хлор 139
 холестеатомы 423
 холестерин 181, 227, 510
 —, определение уровня 469, 472
 —, связь с эстрогенами 734, 742
 холестериназа 593
 холин 602
 Холло, проба 102
 хондродистрофия 367
 хорионгонадотропин 192, 267, 769, 808, 812
 хорионгонадотропный гормон 189
 хорионэпителиома 768, 812, 842
 Хоффмана симптом 547

Хоффманн—Штаудингера способ определения кортикостероидов 211
хроматин 262
хроматофоротропное вещество 231
хромафинома 705
хромосомы 262
—, половые 838
хромофобные аденомы 423
хронаксия 547
human chorion-gonadotropin 189
humerus varus cretinosus 111
Хунера проба 196
Хуссея собака 602
Хюртл-клеточные аденокарциномы 496

Ц

церебральное ожирение 77, 81
цитогенные клетки 25
цитраты, отравление 555
Zuckerdicke Niere 171

Ч

череп 108, 113
Чиари—Фроммела синдром 783
чувствительность к инсулину, пробы 161, 169

Ш

Шеллонга симптом 672
«шея сфинкса» 93
шишковидная железа 449
Шморля узлы 559, 574
Штауб—Трауготта эффект 156
Штейн—Левентала синдром 780
Штелвага симптом 505
Шульца симптом 547

Щ

щавелевоуксусная кислота 600
щитовидная железа 542, 614
—, —, болезни, классификация 466
—, —, —, этиопатогенез 464
—, —, гиперплазия 494
—, —, гипоплазия 473
—, —, гормон 458, 459, 502
—, —, —, длительная передозировка 463
—, —, —, синтез 458, 459
—, —, —, физиологическое действие 462
—, —, дифференциальная диагностика болезней 498
—, —, люэс 501
—, —, опухоли 465, 493
—, —, —, аденомы 494
—, —, —, аденокарциномы 496
—, —, —, карциномы 496
—, —, —, рак 484

щитовидная железа, туберкулез 501
—, —, удаление 460
—, —, энзим 458

Э

Эванса способ 192
экзогенное ожирение 77
экзофтальм 91, 297, 504
—, дифференциальная диагностика 523
—, злокачественный 517
—, экспериментальный 518
экзофтальмин 297
экзофтальмометр 519
эксекрет 23
эксекреция 23
Экстон, двойная нагрузка декстрозой 157
экстраселлярные опухоли 422
электрокардиограмма 126
—, «вагусная» 126
— при аддисоновой болезни 131
— — гиперинсулинизме 132
— — гиперпаратиреозах 130
— — гипертиреозах 128
— — гипогликемии 153
— — гипокальциемии 131
— — гипотиреозах 128
— — гипотизарных заболеваниях 127
— — действии адреналина 131
— — евнухизме 133
— — климаксе 133
— — микседеме 126
— — опухолях гипоталамуса 126
— — сахарном диабете 128, 131
электролиты крови 139
—, —, действие минералокортикоидов 140
— — при аддисоновой болезни 140
— мочи 141
электроэнцефалография 296
Эллен—Дуази, биологическая проба 195
Эллсворт—Хауарда проба 234, 554
эмбриональные аденомы 494
эмоциональные реакции, роль диэнцефалона 340
«эндокринная иерархия» 27
эндогенное ожирение 77
эндокринные анемии 257
— дисфункция 36
— железы, деятельность 29
—, —, —, гормональная регуляция 30
—, —, —, нервная регуляция 29
— ожирение 77
—, —, диагностика 346
«эндокринная психика» 286
эндометриальная биопсия 270
— — при менструации 271
эндометрий, изменения при менструации 750
—, —, сосудистая система 751
эндометриозы 796
энтерамин 24
энтерохромафинные клетки 24
энцефалография 123

эозинофильные аденомы 423
 — клетки, гиперфункция 382, 387, 415
 эпидермоидные карциномы 497
 эпилепсия 555
 эпилептические припадки, гипоталамиче-
 ские 341
 эписпадия 96
 эпифиз 449
 —, опухоли 450
 эпизэстриол 732
 Эрба симптом 547
 эритропоез 252
 —, роль гипоталамуса 253
 эритропоетический гормон 253
 Erfolgsorgane 33
 эстрадиол 198, 732
 эстрадиолбензоат 196
 эстриол 732
 эстрогены 196, 732, 766, 808
 —, действие на аденогипофиз 738
 —, — — кору надпочечников 740
 —, — — обмен веществ 740
 —, — — половые органы 735
 —, — — центральную нервную систему
 737
 —, — — щитовидную железу 740
 —, — — яички 740
 —, — — яичники 739
 —, передозировка 746
 —, роль в организме 734
 —, содержание 199, 203
 —, способы определения, колориметри-
 ческие 198
 —, химические свойства 732
 эстрогенное действие, степень 198

эстрон 196, 732
 этиохоланолон 818
 эякулат 264

Ю

ювенильный диабет 616, 617
 — —, форма Кушинга 413

Я

ядра гипоталамуса 310
 язык 92
 яичко 202, 815
 —, биопсия 275
 —, гормоны 202, 816
 —, —, второй гормон 827
 —, —, химическая структура 818
 —, заболевания 829
 —, —, гиперфункциональные 832
 —, —, гипофункциональные 831
 —, опухоли 338, 841
 —, пункция 276
 —, функция 815
 яичники, гипофункция 774, 778
 —, заболевания, этиопатогенез 753
 —, —, классификация 756
 —, зоб 782
 —, мелкокистозная дегенерация 780
 —, опухоли 766, 771
 —, — гранулезной клетки 766
 —, —, неэндокринные 765
 Яффе, симптом 505

Ответственный издатель
ДЬЁРДЬ БЕРНАТ
директор Издательства и Типографии
Академии Наук Венгрии

Ответственный редактор
К. ЭРДИ

Технический редактор
И. ЧЁРГЁ

Обложка и переплет
Д. МАРОШИ

Шрифт: Френч 10/10

Заказ: 63208
Типография Академии Наук Венгрии
Будапешт

750M 11-604

1913 7-22-24

М. МОДЕС — В. КОМ

ДИДВОУТКА

И

НАТОБЕЗНОЛОПРЕСКЕ
ОСНОВЫ
ПЕРОЗНООБРЕМЛЕН
ЗАБОЛЕВАНИИ

